

# **CARDIOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA NA AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM DOENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL**

**RODRIGO ROMÃO NAZÁRIO LEÃO**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina**

**na Especialidade em Medicina Interna**

**na NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas**

**Setembro, 2017**



# **CARDIOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA NA AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM DOENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL**

**Rodrigo Romão Nazário Leão**

**Orientador: Doutor Roberto Palma dos Reis, Professor Associado**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina  
na Especialidade em Medicina Interna**

**Setembro, 2017**



*Vir a lograr o prémio que ganhara,  
Por tão longos trabalhos e acidentes:  
Cada um tem por gosto tão perfeito,  
Que o coração para ele é vaso estreito.*

Luis Vaz de Camões *in Os Lusíadas*, Canto IX, e17, v5-8



# Prefácio

Ao longo dos tempos a carreira médica sempre foi uma escolha altruísta, feita de sacrifícios pessoais para servir, para curar, para ajudar o próximo. Os médicos sentem-se recompensados por poderem estabelecer relacionamentos duradouros com os doentes e experimentar um nível de confiança e respeito que, entre as interações humanas, sempre foi e será único. Mas a Ciência e, neste caso particular, a Medicina, evoluiu muito e hoje em dia a sua prática é complexa, muito exigente e desafiante.

Nos nossos dias, a Medicina encontra-se imbuída num espírito de superação, que faz com que acreditemos ser capazes de fazer mais e melhor, numa crença na capacidade de definirmos o futuro com o nosso talento e criatividade, numa necessidade de nos envolvermos na melhoria e na criação de avanços da nossa prática diária e num sentimento de obrigação de transmitir os conhecimentos adquiridos.

Tendo-me apercebido da necessidade de complementaridade entre a clínica, a investigação e um ensino de qualidade, para que haja evolução do conhecimento médico, melhoria dos cuidados de saúde prestados e da qualidade de vida dos doentes, durante o meu percurso académico e profissional fomentei o meu interesse pelas ciências biomédicas.

Com o objetivo de iniciar uma carreira na investigação e para que, no futuro, possa fazer a diferença no ensino e na prática clínica, este projeto surgiu como um meio aliciante de desenvolver um trabalho científico aprofundado e fundamentos teórico-práticos que melhorem os cuidados de saúde prestados. Assim, ciente das

muitas dificuldades e obstáculos, iniciei este percurso definindo um trabalho de investigação na área de Cardiografia de Impedância com a finalidade de avaliar a sua utilidade na avaliação de disfunção diastólica em doentes com hipertensão arterial.

Sempre me senti fascinado por várias áreas da Medicina, sendo-me difícil limitar a minha atividade à Medicina Interna, à emergência pré-hospitalar ou à investigação. Apesar de ter sido difícil conjugar todas estas tarefas, penso que todas se complementam e me serviram de motivação. Assim, na altura de abraçar um projeto de investigação inspirei-me nos doentes que diariamente observo nos vários contextos e que, frequentemente, apresentam hipertensão arterial de longa duração e de difícil controlo, geralmente associada a patologia cardiovascular avançada, culminando em internamentos complicados por síndrome coronário, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca descompensada, por exemplo.

Integrado na consulta de Hipertensão e Dislipidemias do Hospital de Santa Marta e na equipa do Núcleo de Investigação Arterial, redescobri a cardiografia de impedância num novo contexto, com todas as suas potencialidades, durante um período de crise económica e social, num clima de racionalização de recursos e materiais, em que a Saúde não foi exceção. Este facto, realçou a importância de encontrar alternativas economicamente viáveis para garantir os melhores cuidados de saúde aos nossos doentes, pelo que a escolha deste tema surgiu com naturalidade.

Cedo confirmámos que a cardiografia de impedância fornecia informação importante acerca do equilíbrio hemodinâmico dos nossos doentes. Os dados encontrados foram ganhando forma, conseguimos verificar a fidedignidade dos valores medidos pela técnica e foram-se determinando características definidoras da nossa população. No fim, a cardiografia de impedância demonstrou a sua mais valia no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com hipertensão arterial.

Não esquecendo a importância e papel fundamental da avaliação ecocardiográfica dos doentes hipertensos, a aplicação dos resultados deste estudo poderá ser verdadeiramente importante no futuro. A cardiografia de impedância não só permitirá rastrear precocemente a presença de disfunção diastólica do ven-



trículo esquerdo, como também nos abre novas linhas de investigação, que nos vão proporcionar a hipótese de compreender melhor as alterações hemodinâmicas que a disfunção diastólica condiciona, a sua evolução, monitorizar a resposta a diferentes fármacos, entre outras.

Este trabalho não seria possível sem a ajuda de várias pessoas ou entidades, nomeadamente:

- Professor Doutor Roberto Palma dos Reis, orientador da tese e responsável pelos aspetos clínicos. Um muito obrigado pelo apoio e pela fé que sempre depositou neste projeto, mesmo nos momentos mais complicados, pela ajuda e orientação, fundamentais para a sua conclusão;
- Dr. Pedro Marques da Silva, atual responsável do Núcleo de Investigação Arterial e da Consulta de Hipertensão e Dislipidemias do Hospital de Santa Marta, pela oportunidade que me deu de desenvolver este projeto no Núcleo de Investigação Arterial. Co-responsável pelos aspetos clínicos e incansável no recrutamento de doentes, tenho de agradecer a sua ajuda, o seu empenho, a motivação que me emprestou, os artigos que me ofereceu, o muito que me ensinou e que me permitiu conseguir concretizar este trabalho;
- Professor Doutor António Sousa Guerreiro, atual Diretor Clínico do Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE e ex-coordenador do Núcleo de Investigação Arterial do Hospital de Santa Marta, pelo apoio e oportunidades que me proporcionou de forma a conseguir concluir este trabalho;
- Dr. Daniel Virella, Dra. Marta Alves e Professora Doutora Ana Luísa Papoila do Gabinete de Análise Epidemiológica e Estatística do Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE, responsáveis pelo importante apoio e colaboração em termos epidemiológicos e estatísticos, aumentando a qualidade e rigor científicos do presente estudo;
- Professora Doutora Salomé Almeida, coordenadora do Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos do Centro Hospitalar Lisboa Central - EPE, pelo seu incentivo e orientação;

- Dr. Rui Ferreira, responsável do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, que desde o início apoiou e proporcionou condições para a realização deste projeto;
- Dra. Luísa Moura Branco, responsável pelo Laboratório de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, pela disponibilidade e apoio que demonstrou e pela realização de ecocardiogramas transtorácicos;
- Dr. Pedro Rio, médico do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, pelo apoio e realização de ecocardiogramas transtorácicos;
- Dr. Júlio Calaça, ex-coordenador do Laboratório de Ecocardiografia da Unidade de Cardiologia do Hospital Pulido Valente, que me deu formação em ecocardiografia transtorácica, foi responsável pelos aspetos relativos a este exame e pela revisão dos exames realizados;
- Dra. Ana Rita Victor, atual responsável pelo Laboratório de Ecocardiografia da Unidade de Cardiologia do Hospital Pulido Valente, pelo apoio e pela oportunidade que proporcionou, imprescindível para a conclusão deste projeto;
- Dra. Rita Marques Pocinho, médica na Unidade Funcional Medicina 1.2, pela ajuda no recrutamento de doentes e na colheita de dados clínicos;
- Técnicas Cardiopneumologistas Helena Fonseca e Paula Ribeiro, que realizaram as cardiografias de impedância no Núcleo de Investigação Arterial, obrigado pela dedicação a este projeto;
- Dr. Júlio Almeida, coordenador da Unidade Funcional Medicina 1.2 do Hospital de São José, pelo apoio e oportunidades que me proporcionou para conseguir concluir este projeto;
- Dr. Luís Dias, responsável pela consulta de Risco Vascular do Hospital de São José, que desde cedo apoiou este trabalho e colaborou no recrutamento de doentes;
- Dr. José Rôla, responsável da Consulta de Hipertensão Arterial do Hospital de São José, pelo apoio e ajuda no recrutamento de doentes;

- Dr. José Vaz Ribeiro, o meu orientador de Formação Específica em Medicina Interna, pelo incentivo, pela disponibilidade e interesse que sempre mostrou.

Foram responsáveis pelo envio de doentes para o estudo:

- Dra. Manuela Melo;
- Dra. Alexandra Raposo;
- Dr. João Azeredo Costa
- Dr. Mario Rodrigues;
- Dr. Tiago Duarte.

Por último, mas não menos importante. Queria agradecer aos meus amigos, em especial ao Frederico Francisco pelo seu grande apoio e, manifestar a minha profunda gratidão aos meus pais, ao meu irmão e à Rita, pois, durante este percurso, viveram e sentiram este trabalho tanto quanto eu, rodeando-me de compreensão, apoiando-me e transmitindo-me a força necessária para o concluir.



# Publicações e trabalhos apresentados em reuniões científicas

*“O primeiro dever do homem de ciência é a comunicação; só é ciência, a ciência transmissível”*, Leonardo da Vinci.

A apresentação dos resultados de estudos e participação em reuniões científicas são essenciais para o desenvolvimento do conhecimento médico. Assim, torna-se imprescindível o desenvolvimento de capacidades na área da comunicação científica para poder divulgar o nosso trabalho, discutir ideias, perspectivas, promovendo a evolução e a melhoria dos cuidados de saúde prestados.

Na parte inicial deste projeto optámos por fazer apresentações e não publicações formais. Alguns destes trabalhos não sendo diretamente relacionados com esta tese, foram importantes no desenvolvimento de conhecimentos e competências nas áreas da hipertensão arterial, disfunção diastólica, cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica. De qualquer forma, por inerência, foram publicados os resumos das apresentações nas atas dos encontros científicos:

- Leão RN, Florêncio AF, Cruz J, Rocha M, Sousa P, Calaça J, Palma Reis R. *Non-dipping blood pressure profile in treated hypertensive patients*. 12<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Praga, 2013. European Journal of Internal Medicine, 24:e35, 09 2013. URL <http://dx.doi.org/10.>

1016/j.ejim.2013.08.083;

- Leão RN, Florêncio AF, Calaça J, Palma Reis R. *Management of Hypertension in a tertiary hospital*. 12<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Praga, Outubro de 2013. European Journal of Internal Medicine, 24:e35, 09 2013. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.084>;
- Leão RN, Florêncio AF, Oliveira AR, Bento B, Lopes S, Calaça J, Palma Reis R. *Right atrial volume index and area quantification by two dimensional echocardiography*. Euro-Echo Imaging 2013, European Association of Cardiovascular Imaging, European Society of Cardiology, Istambul, Dezembro de 2013. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 14(suppl2):ii9–ii15, 12 2013. URL <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet213>;
- Leão RN, Florêncio AF, Rodrigues N, Calaça J, Palma Reis R. *Parâmetros da Monitorização Ambulatorial 24 Horas Da Pressão Arterial Na Normotensão, Hipertensão da Bata Branca, Hipertensão Oculta e Hipertensão Mantida*. XX Congresso Nacional de Medicina Interna, Funchal, Março de 2014. Revista Medicina Interna, 21(edição especial):172, 03 2014;
- Leão RN, Florêncio AF, Rodrigues N, Calaça J, Palma Reis R. *Pressão Arterial e Sua Variabilidade Avaliados Por Monitorização Ambulatória Das 24h (MAPA) – Relação Com a Repercussão Cardiovascular*. XX Congresso Nacional de Medicina Interna, Funchal, Março de 2014. Revista Medicina Interna, 21(edição especial):172, 03 2014;
- Leão RN, Florêncio AF, Rodrigues N, Calaça J, Palma Reis R. *Influência da Consulta Médica Nos Valores Da Pressão Arterial Avaliada Por Monitorização Ambulatorial Das 24 Horas (MAPA)*. XX Congresso Nacional de Medicina Interna, Funchal, Março de 2014. Revista Medicina Interna, 21(edição especial):172, 03 2014;
- Leão RN, Ribeiro P, Melo M, Silva PM. *Avaliação Hemodinâmica de Hipertensos Tratados Por Cardiografia de Impedância: Resultados Preliminares*. XXII Congresso Nacional de Medicina Interna, Viana do Castelo, Portugal, 2016. Livro de resumos do XXII Congresso Nacional de Medicina Interna /

V Congresso Ibérico de Medicina Interna, página 258. URL [http://www.spmi.pt/22congresso/pdf/XXII\\_CNMI\\_indice\\_resumos\\_2.pdf](http://www.spmi.pt/22congresso/pdf/XXII_CNMI_indice_resumos_2.pdf);

- Leão RN, Ribeiro P, Melo M, Branco L, Palma Reis R, Silva PM. *Evaluation of Diastolic Dysfunction in Treated Patients With Resistant Hypertension: Preliminary Data*. 15<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Amesterdão, Holanda, 2016. Biblioteca *online* do congresso. URL <http://www.ecim2016.org/program/>;
- Leão RN, Ribeiro P, Melo M, Branco L, Palma Reis R, Silva PM. *Evaluation of Left Ventricular Geometry in Treated Hypertensive Patients: Preliminary Data*. 15<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Amesterdão, Holanda, 2016. Biblioteca *online* do congresso. URL <http://www.ecim2016.org/program/>;
- Leão RN, Ribeiro P, Melo M, Branco L, Palma Reis R, Silva PM. *Evaluation of Treated Patients with Resistant Hypertension by Impedance Cardiography and Transthoracic Echocardiography: Preliminary Data*. 15<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Amesterdão, Holanda, 2016. Biblioteca *online* do congresso. URL <http://www.ecim2016.org/program/>;
- Leão RN, Ribeiro P, Melo M, Branco L, Palma Reis R, Silva PM. *Hemodynamic Evaluation of Treated Hypertensive Patients by Impedance Cardiography: Preliminary Data*. 15<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Amesterdão, Holanda, 2016. Biblioteca *online* do congresso. URL <http://www.ecim2016.org/program/>;
- Leão RN, Branco L, Rio P, Fonseca H, Bento B, Pocinho R, Costa JA, Palma Reis R, Silva PM. *Evaluation of left ventricular geometry in treated hypertensive patients: Preliminary Data From IMPEDDANS Study*. 23<sup>o</sup> Congresso Nacional de Medicina Interna, Porto, Portugal, 2017. Biblioteca *online* do 23<sup>o</sup> Congresso Nacional de Medicina Interna. URL <https://www.23cnmi.org/programa>;
- Leão RN, Branco L, Rio P, Fonseca H, Bento B, Pocinho R, Costa JA, Palma Reis R, Silva PM. *Evaluation of functional cardiovascular response to upright: Preliminary Data From IMPEDDANS Study*. 23<sup>o</sup> Congresso Nacional de Medicina Interna, Porto, Portugal, 2017. Biblioteca *online* do

23º Congresso Nacional de Medicina Interna. URL <https://www.23cnmi.org/programa>;

- Leão RN, Branco L, Rio P, Fonseca H, Bento B, Pocinho R, Costa JA, Palma Reis R, Silva PM. *Impedance cardiography in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension: Preliminary Data From IMPEDDANS Study*. 23º Congresso Nacional de Medicina Interna, Porto, Portugal, 2017. Biblioteca *online* do 23º Congresso Nacional de Medicina Interna. URL <https://www.23cnmi.org/programa>;
- Leão RN, Branco L, Rio P, Fonseca H, Bento B, Pocinho R, Costa JA, Palma Reis R, Silva PM. *Impedance cardiography in the evaluation of treated hypertensive patients: Preliminary Data From IMPEDDANS Study*. 23º Congresso Nacional de Medicina Interna, Porto, Portugal, 2017. Biblioteca *online* do 23º Congresso Nacional de Medicina Interna. URL <https://www.23cnmi.org/programa>;
- Leão RN, Branco L, Rio P, Fonseca H, Bento B, Pocinho R, Costa J, Silva PM, Palma Reis R. *Evaluation of Functional Cardiovascular Response to Upright Position in Treated Hypertensive Patients: Preliminary Data from IMPEDDANS Study*. 16<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Milão, Itália, 2017. Biblioteca *mobile* disponível para consulta em dispositivos móveis;
- Leão RN, Branco L, Rio P, Fonseca H, Bento B, Pocinho R, Costa J, Silva PM, Palma Reis R. *Impedance Cardiography in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension: Preliminary Data from IMPEDDANS Study*. 16<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine, Milão, Itália, 2017. Biblioteca *mobile* disponível para consulta em dispositivos móveis.

Durante este percurso, para além das publicações destes resumos, foi publicado um artigo e um protocolo de estudo:

- R. Nazário Leão and P. Marques da Silva. Diastolic dysfunction in hypertension. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 34(3):128 – 139, 2017.



URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183717300016> - Anexo A;

- *Impedance Cardiography in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Arterial Hypertension Study (IMPEDDANS)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03209141.  
URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03209141>.

Um artigo foi aceite para publicação e outros encontram-se em processo de avaliação em revistas internacionais com arbitragem científica:

- R. Nazário Leão, P. Marques da Silva, RM. Pocinho, M. Alves, D. Virella, R. Palma Reis. *Good agreement between echocardiography and impedance cardiography in the assessment of left ventricular performance in hypertensive patients*. Aceite para publicação na Revista Clinical and Experimental Hypertension a 27/09/2017 - Anexo B;
- R. Nazário Leão, P. Marques da Silva, D. Virella, R. Palma Reis. *Impedance Cardiography in the Evaluation of left ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension Study (IMPEDDANS): Study Protocol*. Proposto à Revista Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease a 20/07/2017 - Anexo C;
- R. Nazário Leão, P. Marques da Silva, L. Branco, H. Fonseca, B. Bento, M. Alves, D. Virella, R. Palma Reis. *Systolic Time Ratio Measured by Impedance Cardiography Accurately Screens Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension*. Proposto à Revista Clinical Hypertension a 09/08/2017 - Anexo D;
- R. Nazário Leão, P. Marques da Silva. *Impedance Cardiography in the Evaluation of Patients with Arterial Hypertension*. Submetido à Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia a 17/08/2017 - Anexo E;
- R. Nazário Leão, P. Marques da Silva, RM. Pocinho, M. Alves, D. Virella, R. Palma Reis. *Good agreement between echocardiography and impedance cardiography in the assessment of left ventricular performance in hypertensive patients*. Proposto à Revista Clinical and Experimental Hypertension a 31/08/2017 - Anexo F;

- R. Nazário Leão, P Marques da Silva, RM. Pocinho, M. Alves, D. Virella, R. Palma Reis. *Determinants of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients*. Proposto à Revista Hipertensión y Riesgo Vascular a 26/09/2017 - Anexo F.

# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução e Fundamentos da Investigação</b>	<b>1</b>
1.1	Hipertensão arterial e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	1
1.1.1	Epidemiologia . . . . .	2
1.1.2	Evolução da cardiopatia hipertensiva . . . . .	6
1.1.3	Fisiologia da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo .	9
1.1.4	Diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	10
1.1.5	Tratamento da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	25
1.2	Cardiografia de impedância na avaliação de doentes hipertensos .	33
1.2.1	Cardiografia de impedância: a técnica . . . . .	33
1.2.2	Cardiografia de impedância na hipertensão arterial . . . . .	39
1.2.3	Cardiografia de impedância e disfunção diastólica . . . . .	40
1.3	Conclusão da revisão bibliográfica. Justificação do estudo . . . . .	45
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>47</b>
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>49</b>
3.1	Revisão bibliográfica . . . . .	49
3.2	Amostra . . . . .	51
3.2.1	Dimensão . . . . .	51
3.2.2	Critérios de inclusão e exclusão . . . . .	52
3.3	Dados colhidos e critérios de valorização de variáveis . . . . .	54
3.3.1	Avaliação inicial . . . . .	54
3.3.2	Ecocardiografia transtorácica . . . . .	55
3.3.3	Cardiografia de impedância . . . . .	58
3.3.4	Critérios de valorização de variáveis clínicas e laboratoriais	59
3.3.5	Análise estatística . . . . .	60
3.4	Aprovações institucionais . . . . .	65

<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>67</b>
4.1	Descrição geral da amostra . . . . .	67
4.2	Avaliação da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo . . . . .	70
4.3	Concordância entre as avaliações obtidas por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica . . . . .	80
4.4	Fatores determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos . . . . .	93
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	<b>99</b>
5.1	Do tipo de estudo . . . . .	99
5.2	Da metodologia do estudo . . . . .	104
5.2.1	Seleção dos doentes . . . . .	104
5.2.2	Critérios de inclusão e exclusão . . . . .	105
5.2.3	Definição dos fatores em estudo e critérios utilizados . . .	106
5.2.4	Análise estatística . . . . .	107
5.3	Do protocolo de ecocardiografia transtorácica . . . . .	110
5.4	Do protocolo de cardiografia de impedância . . . . .	112
5.5	Dos resultados . . . . .	114
5.5.1	Avaliação da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo . . . . .	114
5.5.2	Concordância entre as avaliações obtidas por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica . . . . .	120
5.5.3	Fatores determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos . . . . .	129
<b>6</b>	<b>Qualidades e limitações do estudo</b>	<b>135</b>
<b>7</b>	<b>Conclusões e perspetivas futuras</b>	<b>137</b>
	<b>Resumo</b>	<b>141</b>
	<b>Summary</b>	<b>143</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>145</b>

# Capítulo 1

## Introdução e Fundamentos da Investigação

### 1.1 Hipertensão arterial e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Uma definição abrangente, publicada pela Sociedade Americana de Hipertensão em 2005, descreveu a hipertensão arterial como uma *“síndrome cardiovascular progressiva que se desenvolve a partir de etiologias complexas e interrelacionadas. Marcadores precoces desta síndrome estão frequentemente presentes antes de haver elevação da pressão arterial; assim, a hipertensão não pode ser classificada somente por limites discretos de pressão arterial. A evolução da doença está fortemente associada a alterações funcionais e estruturais cardíacas e vasculares, que causam lesão no coração, rins, cérebro, vasculatura e outros órgãos, levando a morbilidade e mortalidade precoce”*. [1] [?] Na hipertensão arterial, a evolução da cardiopatia hipertensiva para insuficiência cardíaca envolve alterações estruturais (fibrose do miocárdio) e mudanças na geometria do ventrículo esquerdo (remodelagem e hipertrofia) que, por sua vez, causam distúrbios na função diastólica: alterações no relaxamento e no enchimento do ventrículo esquerdo. [2] O diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na sua fase precoce

e assintomática pode permitir uma intervenção também precoce, atrasando ou suspendendo a ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática. A insuficiência cardíaca progride de alterações estruturais ou funcionais, inicialmente assintomáticas, para a deterioração do enchimento e/ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo.[3]

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, tipicamente  $\geq 50\%$ , afeta principalmente os idosos e/ou doentes hipertensos e está presente em 40 a 50% dos doentes com insuficiência cardíaca. Os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada têm normalmente sinais ecocardiográficos compatíveis com o que é habitualmente descrito como disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e o seu prognóstico é tão sombrio quanto o da mais estudada insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (fração de ejeção  $< 40\%$ ).[3–5] Doentes com fração de ejeção entre 40 ~ 49% são atualmente classificados como tendo insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermédia, uma “área cinzenta”, com doentes apresentando características de disfunção sistólica moderada primária, mas também de disfunção diastólica (muitos dos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida também apresentam disfunção diastólica).[6]

A importância da disfunção diastólica é frequentemente subvalorizada devido à dificuldade no diagnóstico e à falta de alternativas terapêuticas efetivas. Trata-se, no entanto, de um problema com um impacto crescente para a saúde dos doentes hipertensos.

### **1.1.1 Epidemiologia**

Estima-se que a hipertensão arterial afete cerca de 1 bilhão de pessoas e cause mais de 7 milhões de mortes anualmente em todo o Mundo (13% da mortalidade global). A prevalência aumenta com a idade, em paralelo com o aumento do risco de patologia cardiovascular, sendo o fator de risco mais comum para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca na população geral.[3, 7, 8] De acordo com o estudo PHYSA, a prevalência global da hipertensão em Portugal no ano de 2014 era de 42,2% (44,4% no sexo masculino, 40,2% no sexo feminino). A

prevalência da hipertensão ajustada à idade foi de 6,8%, 46,9% e 74,9% em pessoas com idade superior a 35 anos, entre os 35 e os 64 anos e acima dos 64 anos, respetivamente.[9]

A insuficiência cardíaca afeta cerca de 1 ~ 2% da população adulta nos países desenvolvidos. A sua prevalência é idade-dependente atingindo menos de 2% da população com menos de 60 anos de idade e pelo menos 10% da população com idade superior a 75 anos.[10–13] Estes valores aumentam se incluirmos os doentes com disfunção do ventrículo esquerdo assintomática. Nos doentes com 60 ou mais anos de idade, verifica-se um aumento para 5,5% naqueles com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo assintomática e para 36,0% naqueles com disfunção diastólica.[14] O risco de desenvolver insuficiência cardíaca é de 20% em ambos os géneros e aumenta ao longo da vida nos doentes hipertensos.[12, 15] Consequência do envelhecimento demográfico e da evolução da cuidados de saúde prestados, espera-se que a prevalência de insuficiência cardíaca aumente 25% nos próximos 20 anos.[16] A insuficiência cardíaca é a causa predominante de hospitalização na população idosa.[3, 17] Associado a melhoria dos cuidados prestados e do seguimento destes doentes verificou-se uma redução da mortalidade, no entanto, mantém uma mortalidade de 6 ~ 7% por ano nos doentes com insuficiência cardíaca estável e de 25% nos doentes admitidos nos hospitais com insuficiência cardíaca descompensada.[18–20] Em Portugal, um estudo reporta que no ano de 2004, a prevalência de insuficiência cardíaca foi de 4,4% (cerca de 80% com história de HTA, 39% de cardiopatia isquémica e 15% de fibrilhação auricular).[21]

Apesar de ser tradicionalmente definida como “falência da bomba cardíaca”, sabe-se que cerca de metade dos doentes com insuficiência cardíaca mantêm fração de ejeção preservada, apresentando uma mortalidade anual de 10-30%.[22] Cerca de 60% dos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada morre de doença cardiovascular, maioritariamente morte súbita ou insuficiência cardíaca.[23] Em indivíduos assintomáticos, a prevalência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo varia entre 11,1% e 34,7%, dependendo dos métodos de diagnóstico, critérios usados e das características da população.[13, 24–26] Para além disto, a sua presença é um fator de risco independente para o aumento da morbilidade e mortalidade cardiovascular.[13, 27]

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é geralmente encontrada nos doentes idosos e está associada a vários fatores de risco como obesidade, diabetes *mellitus* ou doença coronária. Metade dos doentes com hipertensão arterial têm disfunção diastólica.[22, 28] A hipertensão arterial é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento de disfunção diastólica e evolução para insuficiência cardíaca, principalmente com fração de ejeção preservada.[29] É a comorbilidade mais frequente nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (encontrada em cerca de 60 ~ 80% dos doentes).[30] Apesar da importância crescente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, particularmente nos doentes com disfunção diastólica relacionada com a hipertensão arterial, os determinantes clínicos e fisiológicos permanecem pouco compreendidos, fruto de existirem poucos estudos em populações de doentes hipertensos com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo focados nas suas características, prevalência e na importância no desenvolvimento da disfunção diastólica.[31, 32] A maioria são estudos da comunidade, incluem doentes idosos já com insuficiência cardíaca ou com comorbilidades cardiovasculares como doença cardíaca coronária, valvulopatia ou disritmia (por exemplo, fibrilhação auricular). A Tabela 1.1 resume os principais estudos que visam avaliar as principais características que determinam disfunção diastólica em doentes hipertensos.



Tabela 1.1: Principais estudos epidemiológicos em doentes hipertensos com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Autor	N	Masculino	Idade média	Prevalência DDVE	Desenho do estudo	Resultados
Verdecchia, 1990[33]	145	53%	52 anos	46%	Observacional, estudo caso-controlo	A idade e PA no ambulatório, mas não o género, a duração da hipertensão, a PA no consultório e a massa do VE, determinantes independentes de DDVE.
Wachtell, 2000[34]	750	56%	65 anos	84%	Observacional, estudo transversal	TRIV prolongado associou-se a hipertrofia do VE e a aumento da espessura relativa da parede do VE. Aumento da massa do VE correlacionou-se com prolongamento do TRIV e mostrou ter relação independente com o rácio E/A e tempo de desaceleração.
De Simone, 2005[35]	1384	47%	54 anos	20%	Observacional, estudo transversal	Em doentes hipertensos sem doença cardiovascular, o atraso no relaxamento do VE está independentemente associado com a geometria do VE.
Zanchetti, 2007[36]	2545	49%	70 anos	46%	Observacional, estudo transversal	IC e DDVE são muito prevalentes em hipertensos idosos. Idade, género, massa do VE, PA sistólica, pressão de pulso e fração de encurtamento são covariáveis significantes.
Sciarretta, 2009[37]	1073	52%	59 anos	66%	Observacional, estudo transversal	A maioria dos indivíduos com DDVE tinha índices sistólicos normais, redução significativa do volume de ejeção indexado e da fração de ejeção.
Dini, 2013[38]	1556	48%	66 anos	18%	Observacional, estudo transversal	A velocidade média s', rácio E/A, volume telediastólico do VE indexado e idade, preditores independentes de DDVE.

DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; IC, insuficiência cardíaca; PA, pressão arterial; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; VE, ventrículo esquerdo.

### 1.1.2 Evolução da cardiopatia hipertensiva

A hipertrofia do ventrículo esquerdo constitui um fenótipo importante na progressão da cardiopatia hipertensiva e das consequências subjacentes. O processo de remodelagem do miocárdio tem início antes da instalação de sintomas. Na fase precoce da hipertensão arterial, a hipertrofia do ventrículo esquerdo encontra-se ausente, mas existem já sinais de alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo em até metade dos indivíduos.[22, 28, 39]

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é considerada a resposta fisiológica para normalizar a função do ventrículo esquerdo na presença de pressão arterial elevada. O aumento da pressão arterial causa uma elevação da pós-carga e da tensão mecânica na parede ventricular e, para regularizar a tensão parietal, assiste-se a um espessamento compensatório da parede ventricular com aumento da massa do ventrículo esquerdo, mas sem aumento do tamanho da cavidade ventricular – hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Desta forma, a hipertrofia do ventrículo esquerdo reduz o gradiente de pressão auriculoventricular e perturba o enchimento ventricular e a sua estrutura, com alterações no espaço extracelular e nos cardiomiócitos, condicionando um aumento da rigidez da câmara cardíaca.[40, 41] A proliferação reativa dos fibroblastos, com aumento da sua deposição e distribuição, condicionam alterações geométricas nas fibras de colagénio, que se acumulam no espaço intersticial e perivascular. A matriz extracelular sofre um intenso *turnover*, causado pela presença de vários fatores (p. ex. péptido natriurético tipo B e inibidores tecidulares), que atuam nas metaloproteinases e noutras enzimas proteolíticas, modulando a degradação do colagénio.[42, 43] Este processo é reforçado pela hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que, associada à sobrecarga de pressão existente, contribui para a progressão da hipertensão arterial e da hipertrofia do ventrículo esquerdo.[7, 44]

Este conceito “mecanicista” da hipertrofia do ventrículo esquerdo como mecanismo compensatório tem sido questionado.[45] Estudos recentes documentaram um estado de inflamação sistémica com elevação de marcadores inflamatórios.[23, 46] Este estado pró-inflamatório pode determinar a remodelagem do miocárdio e a sua disfunção. As células endoteliais da microvasculatura coronária produzem espécies reativas de oxigénio e os macrófagos ativados infiltram o miocárdio

com consequente fibrose intersticial reativa e alteração da comunicação parácrina entre as células endoteliais e o cardiomiócitos circundantes, limitando a biodisponibilidade de monóxido de azoto.[47] Assim, a atividade da guanilato ciclase solúvel e a quantidade de guanosina monofosfato cíclica ficam reduzidas, diminuindo os efeitos favoráveis da atividade da proteína G cinase nos cardiomiócitos, tornando-os hipertrofiados e induzindo remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo.[48] A elevada rigidez dos cardiomiócitos é causada pela diminuição da distensibilidade da titina – proteína gigante do citoesqueleto.[49] Tanto a rigidez dos cardiomiócitos, como o aumento na deposição do colagénio, condicionam o enchimento ventricular, causando disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e, posteriormente, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.[45] Um estudo recente, baseado em resultados de autópsias, apoia o papel da inflamação endotelial da microvasculatura coronária como gatilho para a rarefação microvascular e fibrose do miocárdio nestes doentes.[50] Apesar da evidência que tem surgido, considera-se ainda insuficiente para suportar esta hipótese.[47] A Figura 1.1 representa os mecanismos patológicos presentes na evolução da cardiopatia hipertensiva e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

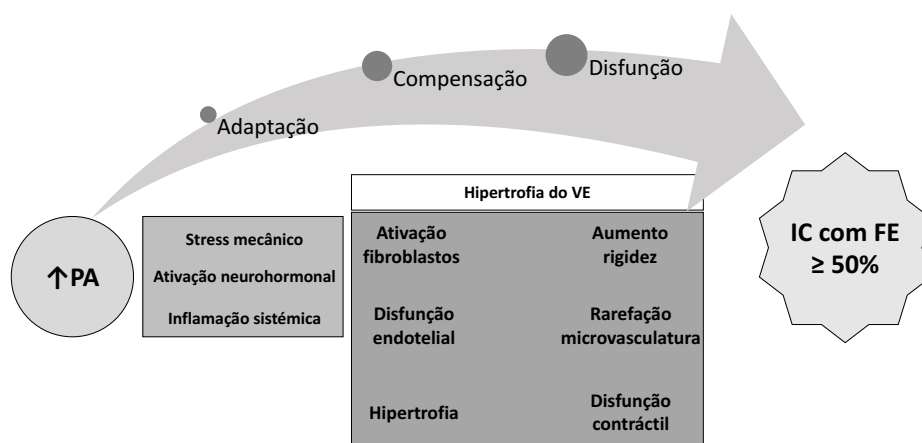


Figura 1.1: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de disfunção diastólica nos doentes com hipertensão arterial. Adaptado de Nazário Leão e colaboradores.[31]

IC, insuficiência cardíaca; FE, fração de ejeção; PA, pressão arterial.

Atualmente está estabelecido que as insuficiências cardíacas com fração de ejeção preservada e com fração de ejeção reduzida constituem duas síndromes distintas.[23] Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a remodelagem do ventrículo esquerdo é causada por uma perda progressiva de cardiomiócitos. Resulta de vários processos de morte celular (autofagia, apoptose ou necrose) exagerada, em resposta ao stress oxidativo causado pela isquemia, infecção ou toxicidade. Este processo altera o equilíbrio entre a produção de colagénio e a degradação da matriz extracelular, contribuindo para o desenvolvimento da dilatação do ventrículo esquerdo e da remodelagem excêntrica.[45, 51] Os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada são geralmente mulheres, com idade avançada e índice de massa corporal mais elevado. A deficiência de ferro, a fibrilhação auricular e a hipertensão arterial são comuns nestes doentes, enquanto que a presença de doença coronária ou de valvulopatia é mais rara.[52, 53] Estes dados sugerem a existência de diferentes perfis de risco justificando diferentes abordagens. Alguns autores defendem que as intervenções preventivas da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada podem ser mais efetivas na redução do impacto global da doença.[54]

Cerca de metade dos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada apresentam hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo.[55] A presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo associa-se a risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca, paragem cardíaca revertida e morte cardiovascular.[56] Os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada apresentam hipertrofia concêntrica mais marcada que os doentes sem insuficiência cardíaca. A hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo está relacionada com menor tolerância ao esforço, atribuída à presença de redução da reserva contrátil e incompetência cronotrópica.[57]

Apesar da importância da hipertrofia do ventrículo esquerdo, os mecanismos que a ligam à disfunção diastólica e à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ainda não estão completamente esclarecidos.[55] No entanto, sabe-se que a progressão da insuficiência cardíaca pode ser prevenida numa proporção significativa de doentes, o que reforça a importância da avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.[25, 26, 58]

### 1.1.3 Fisiologia da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

A função cardíaca é dependente da diástole para fornecer enchimento e permitir ejeção do ventrículo esquerdo adequados em repouso e durante o exercício. A diástole é definida pelo período do ciclo cardíaco entre o encerramento da válvula aórtica e da válvula mitral. A performance do ventrículo esquerdo depende da capacidade de complacência durante a diástole, seguida da contração (com rápido aumento na pressão) durante a sístole, permitindo a ejeção de sangue na circulação sistêmica. A função diastólica normal do ventrículo esquerdo pode ser definida como a capacidade do ventrículo, sob pressões baixas, receber uma quantidade de sangue suficiente para assegurar um volume de ejeção sistólica adequado.[59, 60] Assim, a diástole pode ser dividida em 4 fases:

1. Relaxamento isovolumétrico: período entre o encerramento da válvula aórtica (final da sístole do ventrículo esquerdo) e abertura da válvula mitral, durante o qual a pressão no ventrículo esquerdo diminui, sem alteração do seu volume. Este período é maioritariamente atribuído ao relaxamento ativo do ventrículo esquerdo e, em menor extensão, à retração elástica das fibras contraídas;
2. O enchimento rápido do ventrículo esquerdo começa quando a pressão interna cai abaixo da pressão na aurícula esquerda, com consequente abertura da válvula mitral. A velocidade de enchimento ventricular é diretamente proporcional ao gradiente de pressão entre a aurícula e o ventrículo esquerdos. Durante este período, o sangue sofre uma aceleração gradual, relacionada com o previamente mencionado gradiente de pressão auriculo-ventricular, e pára quando as pressões se igualam. Este processo resulta da interação entre o relaxamento ativo (e a sucção ventricular [retração elástica]) e as propriedades passivas viscoelásticas do miocárdio (complacência);
3. A diástase ocorre quando as pressões da aurícula e do ventrículo esquerdos são virtualmente iguais. Nesta fase, o enchimento do ventrículo esquerdo é mantido, essencialmente, pelo sangue que fluí das veias pulmonares e pelo

fluxo venoso, funcionando a aurícula esquerda como um conduto passivo à passagem do sangue;

4. A sístole auricular – a fase final da diástole – corresponde à contração da aurícula esquerda e termina com o encerramento da válvula mitral. Este processo ativo contribui com cerca de 15% do enchimento ventricular (ou mais, em condições patológicas) e é influenciado pela complacência do ventrículo esquerdo, mas também pela restrição pericárdica (que opõe resistência à ejeção auricular), pela contratilidade auricular e, finalmente, pelo sincronismo auriculoventricular esquerdo.

A elevada pressão de enchimento do ventrículo esquerdo é a principal consequência fisiopatológica da disfunção diastólica, maioritariamente definida pelo enchimento e propriedades passivas das suas paredes, mas também dependente do relaxamento incompleto e da alteração do tónus miocárdico durante a diástole. [59] O aumento da pós-carga atrasa o relaxamento miocárdico, especialmente quando associado a um aumento da pré-carga. Em indivíduos saudáveis, as alterações nas pressões provocadas pelo esforço são insignificantes. O aumento das pressões de enchimento durante o exercício pode ser um sinal de disfunção diastólica. As pressões de enchimento são consideradas elevadas quando a pressão de encravamento capilar pulmonar é superior a 12 mmHg ou quando a pressão telediastólica do ventrículo esquerdo é superior a 16 mmHg.[3]

#### **1.1.4 Diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo**

Os termos “disfunção diastólica” e “insuficiência cardíaca diastólica” não são sinónimos. A disfunção diastólica refere-se a propriedades mecânicas (diastólicas) do ventrículo esquerdo que se encontram alteradas. A “insuficiência cardíaca diastólica”, expressão que já suscitou muitas dúvidas, indica sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (Tabela 1.2) e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com relaxamento lento e aumento da rigidez ventricular.[3, 61]

Tabela 1.2: Definição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (adaptado de Shah e colaboradores).[61]

I. Sintomas e/ou sinais* de insuficiência cardíaca.
Por ex., dispneia, edema periférico e maleolar, fadiga e intolerância ao esforço, ingurgitamento venoso jugular, fevres e crepitações pulmonares, estase pulmonar na radiografia torácica, etc.
II. FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ).
III. Sinais objetivos de cardiopatia compatível com síndrome de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.
a. Péptido natriurético elevado (por ex., BNP $> 35$ pg/mL e/ou NT-proBNP $> 125$ pg/mL) ou
b. Cardiopatia estrutural relevante: dilatação AE (volume indexado $\geq 34$ mL/m <sup>2</sup> ) e/ou hipertrofia do VE (massa indexada $\geq 115$ g/m <sup>2</sup> no sexo masculino e $\geq 95$ g/m <sup>2</sup> no sexo feminino) ou
c. Pressões de enchimento do VE elevadas ( $E/e'$ , PCCP ou pressão telediastólica do VE aumentadas) [em repouso ou durante exercício])
Em caso de dúvida, uma avaliação de stress ou medição invasiva da pressão de enchimento do VE, podem ser necessárias para confirmar o diagnóstico.
*Sinais podem estar ausentes na fase precoce da insuficiência cardíaca (principalmente com fração de ejeção preservada) e nos doentes tratados com diuréticos.

AE, aurícula esquerda; BNP, peptídeo natriurético tipo B; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP, porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PCCP, pressão em cunha capilar pulmonar; VE, ventrículo esquerdo.

A avaliação completa das propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo envolve uma medição simultânea da pressão diastólica e do volume, usando métodos invasivos e/ou não invasivos. O desenvolvimento de parâmetros não invasivos (por ex. a avaliação cardíaca por eco-Doppler e a utilização de biomarcadores) justificou o abandono da cateterização arterial pulmonar sistemática e possibilitou o estudo da função do ventrículo esquerdo em contextos clínicos diferentes. Estudos recentes, de pequenas dimensões, apontam a ressonância magnética cardíaca como uma possível ferramenta no diagnóstico da disfunção diastólica.[62, 63] No entanto, atualmente considera-se que a ressonância magnética (RM) cardíaca deve ser apenas ponderada para a avaliação do tamanho e massa do ventrículo esquerdo quando a ecocardiografia não é possível (ou, em situações mais raras, quando o realce tardio pode ter consequências terapêuticas). Outros procedimentos mais específicos são reservados apenas para o diagnóstico de isquemia do miocárdio em doentes hipertensos com hipertrofia do ventrículo esquerdo.[64] Assim, hoje em dia, os meios complementares de diagnóstico mais utilizados são os biomarcadores e a ecocardiografia transtorácica.

## **Biomarcadores**

Os biomarcadores têm sido progressivamente mais usados como indicadores no diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca, especialmente em doentes que fenotipicamente apresentem uma janela ecográfica que dificulta uma avaliação ecocardiográfica correta.[65]

O uso dos péptidos natriuréticos na hipertensão arterial com disfunção diastólica – em particular do peptídeo natriurético tipo B (BNP), mas também da porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) – tem sido alvo de investigação para esclarecer a utilidade, validade no diagnóstico e contribuição na fisiopatologia da disfunção diastólica pré-clínica.[66] O stress da parede durante a diástole demonstrou uma relação mais forte com os níveis de NT-proBNP que o stress da parede durante a sístole.[67] Aparentemente, existe uma correlação entre a elevação do BNP e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. No entanto, não há consenso em relação ao valor que deve ser aceite para o seu diagnóstico.[65] O BNP e o NT-proBNP podem ser usados para de-



tetar disfunção diastólica em doentes com elevação da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo. Em indivíduos com pressão telediastólica normal ou ligeiramente elevada, os valores dos péptidos natriuréticos podem ser normais.[68–70] No diagnóstico de disfunção diastólica um BNP superior a 40 pg/mL, em doentes hipertensos assintomáticos, quando associado ao ecocardiograma, apresenta uma especificidade de 92% e sensibilidade de 79% no diagnóstico de disfunção diastólica.[71] A avaliação dos péptidos natriuréticos pode ser aceite como um exame rápido e fiável para o diagnóstico de disfunção diastólica assintomática em doentes com hipertensão arterial, diabetes e cardiomiopatia hipertrófica.[72–74] Também há evidência do seu valor na definição da terapêutica, na avaliação dos seus resultados e como preditor da capacidade de resposta ao esforço.[75] Na insuficiência cardíaca, a avaliação dos péptidos natriuréticos é recomendada pelas principais sociedades internacionais.[6, 76, 77] O valor diagnóstico dos péptidos natriuréticos é, em geral, inferior na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada do que com fração de ejeção reduzida mas, um BNP > 80 pg/mL pode ser preditor de prognóstico em indivíduos com doença cardiovascular, em particular nos que apresentem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.[6, 78, 79] Investigações recentes compararam o desempenho dos péptidos natriuréticos em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com fração de ejeção reduzida. Estes estudos reportam que, apesar de elevações absolutas inferiores nos doentes com fração de ejeção preservada, a elevação dos peptídeos natriuréticos associou-se significativamente a aumento da mortalidade independentemente da fração de ejeção.[80, 81]

Outros biomarcadores da família dos péptidos natriuréticos também têm vindo a ser estudados: a porção meio-regional do péptido natriurético auricular (MR-proANP), a porção meio-regional da adrenomedulina (MR-proADM) e a porção N terminal do péptido natriurético tipo C (NT-proCNP).[82–85] Os marcadores MR-proANP e o MR-proADM têm apresentado resultados conflituosos nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.[82, 86] O NT-proCNP, por sua vez, apresentou resultados promissores apresentando-se como marcador prognóstico independente para risco de hospitalização e mortalidade global nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.[87] Estes biomarcadores precisam, no entanto, de ensaios que mostrem o seu valor adicional para que possam ser implementados.

Recentemente alguns estudos sugeriram a associação de disfunção diastólica a um aumento dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa, neopterin, fator de diferenciação de crescimento 15, proteína quimiotática de monócitos-1, interleucinas 6 e 8) e de fibrose e remodelagem (telopéptido carboxilo-terminal do colagénio tipo 1, metaloproteinases de matriz 2 e 9, galectina-3, porção N-terminal do péptido pro-colagénio tipo III).[88–95] A utilização de conjuntos de microRNA e acilcarnitinas de cadeia longa também foram sugeridos como biomarcadores capazes de diagnosticar insuficiência cardíaca e diferenciar entre doentes com fração de ejeção preservada e reduzida.[96–98] Estes biomarcadores necessitam validação adicional para poderem ser utilizados na prática clínica.[99, 100]

## **Ecocardiografia**

A ecocardiografia é uma técnica extremamente útil que permite adquirir informação sobre a morfologia e funcionamento cardíaco, sendo assim muito importante no diagnóstico e orientação terapêutica. No entanto, é largamente dependente do operador, sendo a experiência e competências essenciais.

A avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo deve ser uma prática de rotina, especialmente nos doentes com insuficiência cardíaca ou dispneia.[3, 101, 102] A determinação da função diastólica do ventrículo esquerdo e das pressões de enchimento é crucial para a distinção entre disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, patologias pulmonares ou outras patologias cardíacas e, também, para definir um plano terapêutico e determinar o prognóstico. A avaliação ecocardiográfica das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, utilizando análise 2D e Doppler, e a sistematização destes procedimentos, tornou-a o exame de eleição nesta população de doentes.[103, 104]

A abordagem da avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo visa quantificar a pressão final do ventrículo e não tanto classificar, por Doppler, os padrões diastólicos. O aumento da pressão final do ventrículo esquerdo constitui, inicialmente, um mecanismo compensatório para manter o volume de ejeção, mas

torna-se, gradualmente, torna-se um indicador de prognóstico.

O perfil de velocidade do fluxo mitral pode ser usado inicialmente para caracterizar a dinâmica do enchimento do ventrículo esquerdo, no entanto, uma combinação de técnicas e manobras torna-se necessária para conseguir um estadiamento clínico da disfunção ventricular. As medidas do fluxo mitral devem incluir o pico de enchimento precoce protodiastólico (onda E), o pico de enchimento auricular tardio (onda A), o rácio E/A, o tempo de desaceleração da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico.[39, 105] O Doppler tecidual de onda pulsada avalia a velocidade no início da diástole ( $e'$ ), a velocidade diastólica no fim da diástole ( $a'$ ), o rácio ( $e'/a'$ ) e a velocidade sistólica ( $s'$ ). Pode revelar alterações subtis no relaxamento do ventrículo esquerdo identificando baixo  $e'$  ( $<10$  cm/s) e, recentemente, demonstrou-se que o rácio E/ $e'$  da parede lateral se correlaciona com a pressão final no ventrículo esquerdo em doentes com fração de ejeção preservada, comportando-se como um marcador independente de prognóstico importante.[3, 106]

A idade deve ser tida em conta na definição dos valores de corte normais para a velocidade e intervalos de tempo do fluxo mitral. Com a idade, a velocidade E e o rácio E/A diminuem, enquanto o tempo de desaceleração e a velocidade A aumentam. Várias variáveis (por ex., a frequência cardíaca, o intervalo PR, o débito cardíaco, o tamanho do anel mitral e da AE) podem afetar o fluxo mitral. As alterações relacionadas com a idade refletem o atraso no relaxamento miocárdico que, por sua vez, predispõe para o desenvolvimento de disfunção diastólica a longo prazo.[60] A presença de uma medição única dentro dos valores normais para uma determinada idade não significa que a função diastólica seja normal – alguns valores caem dentro dos limites da normalidade apesar da presença da disfunção diastólica e nenhuma medicação deve ser considerada isoladamente. Alguns índices apresentam um determinado grau de dependência da idade dos indivíduos e a presença de alterações estruturais do ventrículo esquerdo e/ou da aurícula esquerda podem ajudar a identificar a disfunção diastólica.[107] A Tabela 1.3 apresenta os valores normais dos parâmetros diastólicos, de acordo com a idade.

Os padrões de enchimento diastólico podem ser classificados usando uma análise quantitativa combinada do rácio E/A e tempo de desaceleração. Usualmente

Tabela 1.3: Valores normais dos parâmetros diastólicos obtidos por Doppler, de acordo com a idade (adaptado de Nagueh e colaboradores).[60]

Medida	Idade (anos)			
	16 a 20	21 a 40	41 a 60	>60
TRIV (ms)	50 ± 9 [32; 68]	67 ± 8 [51; 83]	74 ± 7 [60; 88]	87 ± 7 [73; 101]
Rácio $E/A$	1,88 ± 0,45 [0,98; 2,78]	1,53 ± 0,40 [0,73; 2,33]	1,28 ± 0,25 [0,78; 1,78]	0,96 ± 0,18 [0,60; 1,32]
TD (ms)	142 ± 19 [104; 180]	166 ± 14 [138; 194]	181 ± 19 [143; 219]	200 ± 29 [142; 258]
Duração A (ms)	113 ± 17 [70; 147]	127 ± 13 [101; 153]	133 ± 13 [107; 159]	138 ± 19 [100; 176]
$e'$ septal (cm/s)	14,9 [10,1; 19,7]	15,5 ± 2,7 [10,1; 20,9]	12,2 ± 2,3 [7,6; 16,8]	10,4 ± 2,1 [6,2; 14,6]
rácio $e'/a'$ septal (cm/s)	2,4	1,6 ± 0,5 [0,6; 2,6]	1,1 ± 0,3 [0,5; 1,7]	0,85 ± 0,2 [0,45; 1,25]
$e'$ lateral (cm/s)	20,6 ± 3,8 [13,9; 28,2]	19,8 ± 2,9 [14,0; 25,6]	16,1 ± 2,3 [11,5; 20,7]	12,9 ± 3,5 [5,9; 19,9]
rácio $e'/a'$ lateral (cm/s)	3,1	1,9 ± 0,6 [0,7; 3,1]	1,5 ± 0,5 [0,5; 2,5]	0,9 ± 0,4 [0,1; 1,7]

Valores expressos em média ± desvio padrão e [intervalo de probabilidade de 95%]. TD, tempo de desaceleração; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico.

incluem:[60]

- I. Padrão normal: rácio  $E/A = 1-2$ , tempo de desaceleração = 150–200 ms e tempo de relaxamento isovolumétrico = 50 – 100 ms;
- II. Padrão de relaxamento tardio (Grau I de disfunção diastólica): rácio  $E/A < 1$ , tempo de desaceleração  $\geq 240$  ms e tempo de relaxamento isovolumétrico  $\geq 100$  ms;
- III. Padrão pseudonormal (Grau II de disfunção diastólica): rácio  $E/A = 0,8 - 1,5$ ;
- IV. Padrão restritivo reversível (Grau III de disfunção diastólica): rácio  $E/A \geq 2$ , tempo de desaceleração  $< 160$  ms e tempo de relaxamento isovolumétrico  $\leq 80$  ms, que reverte após manobras que aumentam a pré-carga como a manobra de Valsalva;
- V. Padrão restritivo irreversível (Grau IV de disfunção diastólica): rácio  $E/A \geq 2$ , tempo de desaceleração  $< 160$  ms e tempo de relaxamento isovolumétrico  $\leq 80$  ms, que não revertem com o aumento da pré-carga.

Para estimar com maior precisão o grau de pressão final no ventrículo esquerdo podem realizar-se análises adicionais da função diastólica utilizando a manobra de Valsalva, o fluxo venoso pulmonar e/ou a determinação do volume da aurícula esquerda. Outra opção é a utilização da combinação do tempo de desaceleração por onda pulsada ou a velocidade de propagação do fluxo transmitral.

A manobra de Valsalva permite diferenciação do padrão normal e pseudonormal (devido a redução da pré-carga que é alcançada durante a fase de tensão). No padrão normal, as velocidades E e A diminuem proporcionalmente, sem alterações no rácio E/A. No padrão pseudonormal, a velocidade E diminui, o tempo de desaceleração prolonga-se e a velocidade A aumenta com consequente diminuição do rácio E/A (por provocar um aumento da pressão na aurícula esquerda com consequente atraso no relaxamento). Isto acontece, pois provoca aumento da pressão na aurícula esquerda com subsequente atraso no relaxamento. Uma diminuição de, pelo menos, 50% ou maior durante a manobra de Valsalva sugere fortemente um aumento na pressão final do ventrículo esquerdo, mas alterações

menores podem não estar sempre associadas a função diastólica normal. Trata-se de uma manobra difícil de executar e cerca de 60% dos doentes internados não conseguem produzir pressão intratorácica suficiente.[108]

O Doppler de onda pulsada do fluxo venoso pulmonar é realizado sob visão de 4 câmaras por amostragem da veia pulmonar superior direita e com orientação de fluxo colorido.[109] Na avaliação do fluxo venoso pulmonar são registadas a velocidade de pico sistólico (S), a velocidade de pico diastólico (D), o rácio S/D e a velocidade de pico auricular reversa (Ar). A velocidade Ar é influenciada pela pré-carga auricular, contractilidade e, em particular, pela pressão final do ventrículo esquerdo. Por esta razão, quando a pressão telediastólica do ventrículo esquerdo aumenta, a amplitude e duração da velocidade Ar aumentam, enquanto que a duração da velocidade A do fluxo mitral diminui. Como consequência, a diferença de tempo entre a duração de Ar e velocidade A de fluxo mitral aumenta mais de 30 ms. Este valor de limiar é altamente preditivo de aumento da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo e clinicamente muito útil pois a diferença Ar-A é relativamente independente da idade.[110] Esta técnica tem como maior limitação o facto de só ser possível no máximo em 80% dos doentes pela dificuldade de obter imagens de qualidade principalmente naqueles com taquicardia sinusal ou bloqueio auriculoventricular. Para além disso, a fibrilhação auricular está associada a atenuação da onda S e ausência da velocidade Ar.[111]

De acordo com as mais recentes recomendações na hipertensão arterial, todos os relatórios de ecocardiografia transtorácica devem incluir referências específicas sobre função diastólica, volume da aurícula esquerda e pressão de enchimento (rácio E/e').[64] Assim, a avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo deve considerar sempre a pressão final do ventrículo esquerdo e o volume da aurícula esquerda. Os valores de corte normais do rácio E/e' dependem do local onde foi realizada a medição: um rácio  $< 8$ , em localização septal, indica pressões de enchimento normais, mas um  $E/e' > 15$  aponta para pressões de enchimento aumentadas. Nos doentes com fração de ejeção preservada, a determinação da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo deve ser obtida através da média dos rácios E/e' (lateral e septal): valores  $\leq 8$  sugerem pressões normais e  $\geq 13$  indicam pressões elevadas. Se o rácio se encontra entre 9 – 13, devem-se realizar outras avaliações para confirmar elevação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo:  $Ar - A \geq 30$  ms, redução do rácio  $E/A \geq 0,5$  com

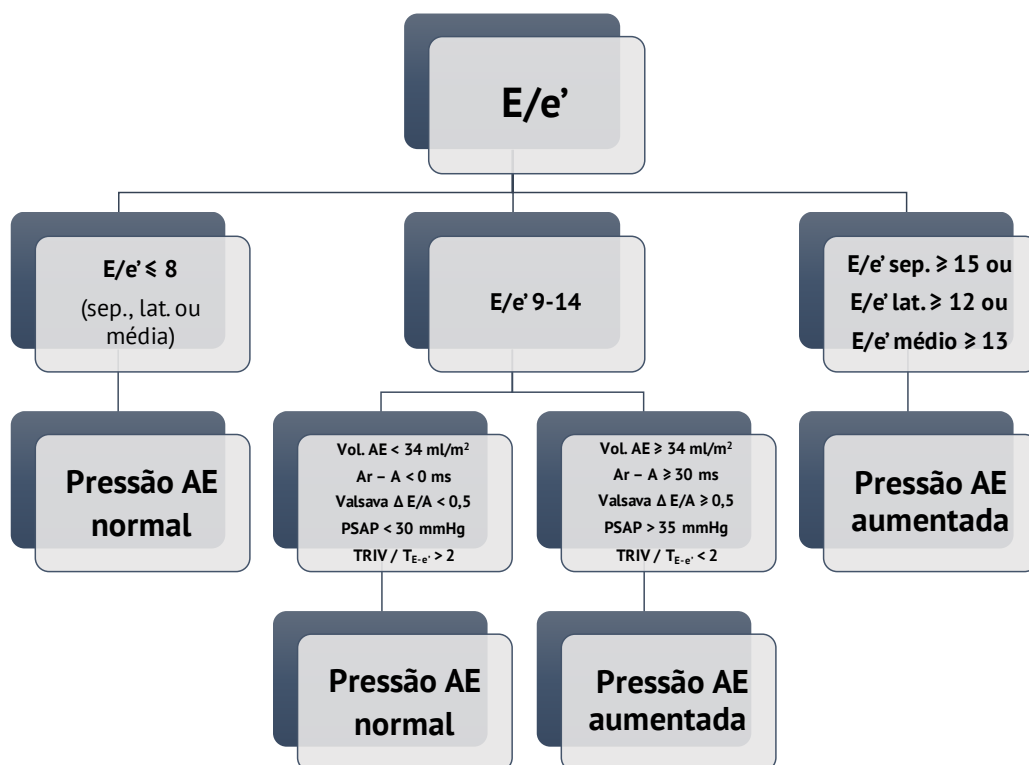


Figura 1.2: Algoritmo de diagnóstico para a estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em doentes com fração de ejeção preservada. Adaptado de Nagueh e colaboradores.[60]

AE, aurícula esquerda; lat., lateral; PSAP, pressão sistólica arterial pulmonar; sep., septal; T, tempo; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; vol., volume.

a manobra de Valsalva e pressão sistólica arterial pulmonar  $\geq 35$  mmHg. Não nos devemos esquecer da variabilidade biológica interindividual (dia-a-dia) destes parâmetros, relacionada com modificações da pré-carga, da pós-carga e do tônus simpático. Uma abordagem integrada é necessária com a combinação de vários parâmetros. De forma a sistematizar a avaliação da disfunção diastólica, as Sociedades Americana de Ecocardiografia e Europeia de Imagiologia Cardiovascular propuseram algoritmos de avaliação, diagnóstico e classificação apresentados nas Figuras 1.2, 1.3, 1.4.[60]

Devido ao facto de estes algoritmos serem complexos e as recomendações muitas vezes mal interpretadas, a Sociedade Americana de Ecocardiografia e a

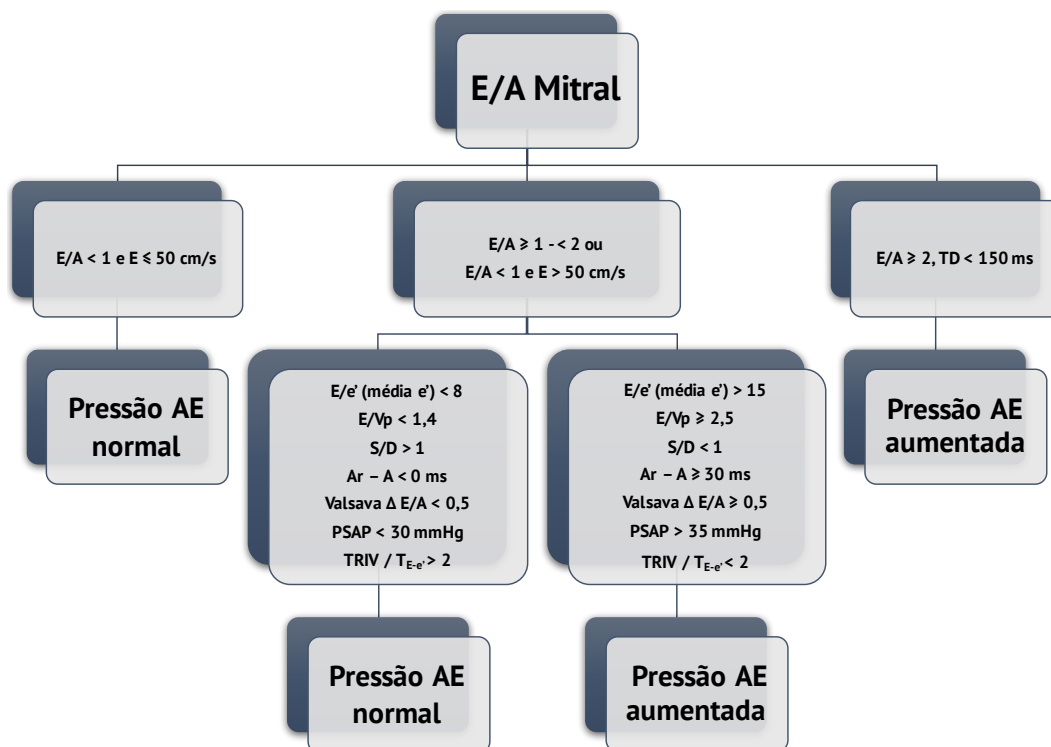


Figura 1.3: Algoritmo de diagnóstico para a estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em doentes com fração de ejeção diminuída. Adaptado de Nagueh e colaboradores.[60]

AE, aurícula esquerda; lat., lateral; PSAP, pressão sistólica arterial pulmonar; sep., septal; TD, tempo de desaceleração; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; Vp, velocidade de propagação.



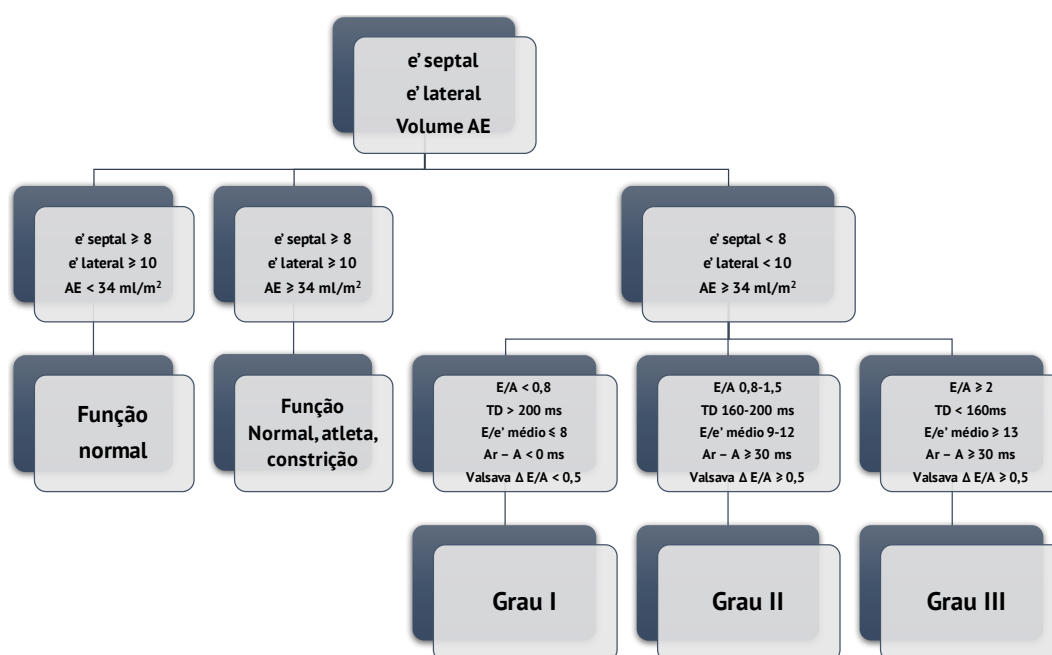


Figura 1.4: Esquema prático de diagnóstico e graduação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Adaptado de Nagueh e colaboradores.[60]

AE, aurícula esquerda; TD, tempo de desaceleração

Associação Europeia de Imagiologia Cardiovascular propuseram a sua simplificação recomendando apenas 4 variáveis para a identificação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e respetivos valores de corte:[101] velocidade  $e'$  ( $e'$  septal  $< 7$  cm/s e  $e'$  lateral  $< 10$  cm/s), rácio  $E/e'$  médio  $> 14$ , volume indexado da aurícula esquerda  $> 34\text{mL}/\text{m}^2$  e pico de velocidade de regurgitação tricúspide  $> 2,8$  m/s. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo está presente quando mais de metade dos parâmetros disponíveis é compatível com estes critérios. A avaliação do grau deve ser aplicada a doentes sem fibrilhação auricular, patologia valvular mitral significativa, dispositivo de assistência ventricular, ritmo de *pacemaker* ventricular ou bloqueio de ramo esquerdo. Quando o padrão de fluxo mitral tiver um  $E/A \leq 0,8$  e velocidade  $E \leq 50$  cm/s, a pressão na aurícula esquerda é normal ou baixa e a disfunção diastólica é de grau I. Quando o  $E/A \geq 2$  a pressão na aurícula esquerda é, geralmente, elevada e a disfunção diastólica é de grau III. O tempo de desaceleração nestes doentes é, habitualmente, inferior a 160 ms, mas pode ser superior se a velocidade  $E$  for  $> 120$  cm/s. O tempo de desaceleração deve ser usado em doentes com cardioversão a ritmo sinusal recente que apresentem uma velocidade mitral  $A$  reduzida. De realçar que, em indivíduos jovens (idade inferior a 40 anos), a razão  $E/A > 2$  pode ser normal e outros sinais de disfunção diastólica devem ser investigados. Nos casos em que o padrão de fluxo mitral apresenta  $0,8 \leq E/A < 2$ , é importante avaliar a velocidade pico de regurgitação tricúspide, o rácio  $E/e'$  e o volume indexado da aurícula esquerda. Uma velocidade de regurgitação tricúspide superior a 2,8 m/s e um rácio  $E/e'$  elevado estão relacionados com pressões do ventrículo esquerdo elevadas. A Figura 1.5 apresenta o algoritmo diagnóstico proposto.[101] Como a disfunção diastólica, tanto nos doentes com fração de ejeção preservada como nos com fração de ejeção reduzida, é resultado de doença miocárdica subjacente pode-se considerar uma abordagem semelhante em ambas as populações. Este algoritmo não foi ainda devidamente validado e baseia-se num consenso de especialistas pelo que ainda pouco se sabe quanto ao seu desempenho na prática clínica.[112]

Outros índices têm sido propostos como substitutos para avaliar as pressões de relaxamento do ventrículo esquerdo e de enchimento da aurícula esquerda. A função longitudinal do ventrículo esquerdo foi associada a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e um estudo recente, que compara um

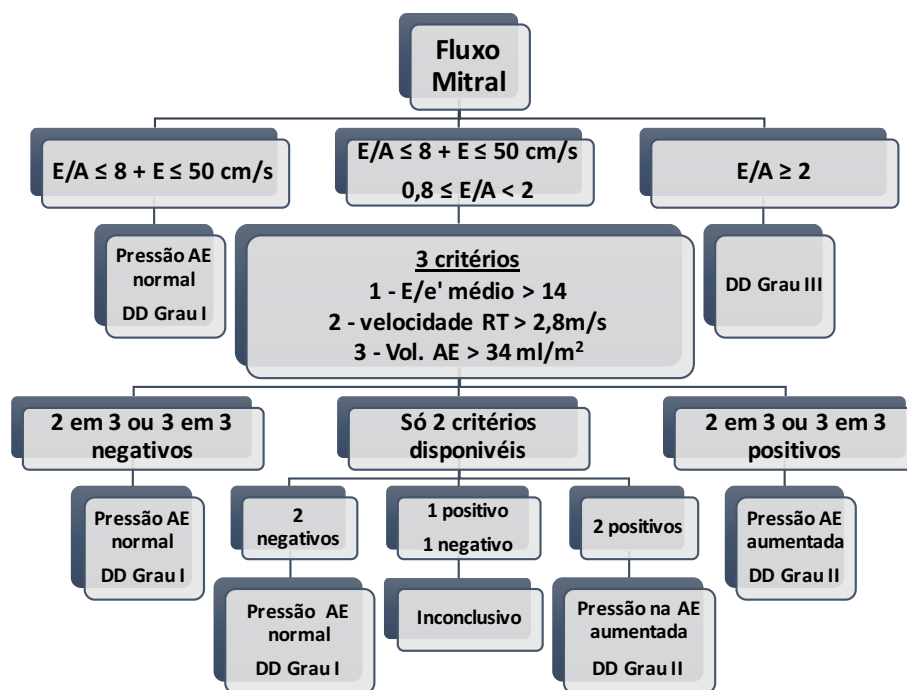


Figura 1.5: Algoritmo de diagnóstico classificação e estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em doentes com fração de ejeção reduzida e doentes com fração de ejeção preservada e doença miocárdica. Adaptado de Nagueh e colaboradores.[60]

AE, aurícula esquerda; DD, disfunção diastólica; RT, regurgitação tricúspide.

grupo controlo de doentes hipertensos sem insuficiência cardíaca com doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, mostrou que valores mais baixos de taxa de deformação longitudinal e circunferencial global estão associados a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.[113] Ultimamente, as medições da taxa de deformação (*strain rate*) diastólica longitudinal durante o período de relaxamento isovolumétrico e durante a diástole precoce por *speckle-tracking* mostraram uma associação significativa com a constante tempo do relaxamento do ventrículo esquerdo e foram propostos como melhor substituto para a  $e'$  para estimar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo.[114] Outro índice que tem mostrado correlação com a disfunção diastólica é a taxa de rotação reversa (*untwisting rate*) cujo pico está, frequentemente, atrasado em doentes com disfunção diastólica e com fração de ejeção e volume do ventrículo esquerdo normais.[115] Apesar dos bons resultados obtidos com estes parâmetros, a variabilidade na sua aquisição, as dificuldades técnicas e a falta de recursos humanos limita o seu uso.

Em alguns doentes, as pressões diastólicas normais do ventrículo esquerdo alteram-se durante o exercício e estão relacionadas com pior prognóstico naqueles com suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.[116] Assim, a avaliação durante ou após o exercício físico, mostrou resultados promissores no diagnóstico de disfunção diastólica em repouso. Estes estudos evidenciaram que o aumento na razão  $E/e'$  e na pressão pulmonar, avaliados pelo pico de velocidade de refluxo tricúspide, ocorre num subgrupo de doentes com suspeita de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo induzida pelo stress; um aumento na razão  $E/e'$  durante o exercício físico está associado a um aumento concomitante da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a pior prognóstico.[117–119] Apesar de um teste positivo apresentar uma elevada especificidade, o valor preditivo negativo e a sensibilidade do stress diastólico são menos claros (num estudo com avaliação hemodinâmica invasiva, a razão  $E/e' > 13$  apresentou uma sensibilidade de 73% e especificidade de 96% para pressão telediastólica do ventrículo esquerdo  $> 15$  mmHg).[117]

### 1.1.5 Tratamento da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Apesar da disfunção diastólica ser bastante prevalente na hipertensão arterial e de vários estudos apoiarem a sua associação com a progressão para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não existem recomendações específicas para o tratamento da hipertensão arterial em doentes com disfunção diastólica e os dados comparativos entre diferentes fármacos anti-hipertensores são escassos.[64, 120] A natureza multifatorial da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada suporta o racional da abordagem da disfunção diastólica pré-clínica e comorbilidades associadas (diabetes, patologia coronária, disfunção renal e, obviamente, hipertensão arterial) na prevenção do desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca. Alguma evidência científica apoia o conceito de que a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e a melhoria dos parâmetros diastólicos podem estar associados com a redução da pressão arterial.[13, 22, 27] O tratamento da hipertensão arterial está relacionado com a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e com a melhoria dos parâmetros de enchimento diastólico.[111] Baseados na presunção observacional que a redução da pressão arterial pode melhorar a disfunção diastólica, muitos estudos têm sido conduzidos com várias classes de fármacos anti-hipertensores (concretamente, a grande maioria em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada).[121] Os principais estudos e ensaios clínicos estão resumidos na Tabela 1.4.

Semelhante à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, os objetivos do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada são melhorar a qualidade de vida dos doentes, reduzir as hospitalizações e mortalidade, e, tendo em conta a relação entre a estrutura cardíaca e o fenótipo clínico, reverter a remodelagem cardíaca. No entanto, como já foi referido, os ensaios clínicos realizados até ao momento têm apresentado resultados neutros, inconclusivos ou, em certos casos, desapontantes. Alguns dos motivos podem estar relacionados com a variabilidade das características dos doentes e do desenho dos ensaios, com a duração limitada dos estudos para avaliar o desenvolvimento (ou regressão) da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos, não totalmente esclarecidos.

Tabela 1.4: Principais estudos epidemiológicos em doentes hipertensos com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (adaptado de Nazário Leão e colaboradores).[31]

Autor	$N$	Desenho do estudo	Parâmetros avaliados	Resultados
Terpstra, 2001[122]	166	Prospetivo, aleatorizado, duplo cego, doentes com HTA	Massa VE e rácio $E/A$ após 2 anos de amlodipina ou lisinopril	Redução equivalente na massa do VE e aumento do rácio $E/A$
Watchell, 2002[111]	726	Prospetivo, aleatorizado, duplo cego, doentes com HTA	Mudanças na estrutura do VE e parâmetros do enchimento diastólico após 1 ano de losartan ou atenolol	Redução na massa do VE e melhoria da função diastólica
Yusuf, 2003[123]	3023	Prospetivo, aleatorizado, placebo-controlado, duplo cego, doentes com $ICFE_p$	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC após 36 meses de candesartan vs. placebo	Candesartan sem benefícios na morte CV ou hospitalização por IC
Mottram, 2004[124]	30	Prospetivo, aleatorizado, placebo-controlado, duplo cego, doentes com HTA e $ICFE_p$	Função diastólica após 6 meses de espironolactona vs. placebo	Melhoria da função diastólica com espironolactona
Takeda, 2004[125]	40	Prospetivo, aleatorizado, doentes com $ICFE_p$	Classe funcional de NYHA e capacidade de exercício após 1 ano de carvedilol + terapêutica padrão vs. terapêutica padrão	Melhoria da função diastólica com espironolactona
Little, 2005[126]	23	Prospetivo, aberto, doentes com $ICFE_p$	Consumo de oxigénio com pico de exercício, distensibilidade aórtica, FEVE e massa por ressonância magnética, enchimento diastólico por Doppler e qualidade de vida após 16 semanas de produtos finais da glicação ( <i>alagebrium</i> )	Regressão da HVE e melhoria dos índices de Doppler da função diastólica e da qualidade de vida
Flather, 2005[127]	752	Prospetivo, aleatorizado, placebo-controlado, duplo cego, doentes com $ICFE_p$	Mortalidade global ou admissão hospitalar por causa CV após 21 meses de nebivolol vs. placebo	Sem redução da mortalidade global ou das admissões hospitalares
Davis, 2006[128]	910	Prospetivo, aleatorizado, duplo cego, doentes com IC	Doença coronária fatal ou EAM não fatal; IC com necessidade de hospitalização ou apenas com necessidade de terapêutica	Diminuição significativa das hospitalizações por $ICFE_p$ com clorotalidona vs. amlodipina, doxazosina ou lisinopril

## (Continuação)

Müller-Brunotte, 2006[129]	58	Prospetivo, aleatorizado, duplo cego, doentes com HTA	Função diastólica após 48 semanas de irbesartan vs. atenolol	Irbesartan e atenolol melhoraram a função diastólica
Solomon, 2007[130]	384	Prospetivo, aleatorizado, placebo-controlado, duplo cego, doentes com HTA e disfunção diastólica	Função diastólica após 38 semanas de valsartan vs. placebo	Sem diferenças na melhoria da função diastólica
Yip, 2008[131]	150	Prospetivo, aleatorizado aberto com objetivo cego, doentes com ICFe <sub>p</sub>	Qualidade de vida, teste de 6 minutos de caminhada e função diastólica após 1 ano de diuréticos (furose-mida ou tiazida) ou diuréticos + irbesartan ou diuréticos + ramipril	Melhoria da disfunção diastólica com ramipril/irbesartan; sem melhoria na qualidade de vida ou no teste de 6 minutos de caminhada ao contrário dos diuréticos
Massie, 2008[132]	4128	Prospetivo, aleatorizado, placebo-controlado, duplo cego, doentes com ICFe <sub>p</sub>	Resultado composto de mortalidade global e hospitalização por causa CV, após 49,5 meses de irbesartan vs. placebo	Sem redução na mortalidade ou nas hospitalizações com irbesartan
Jamerson, 2008[133]	11506	Prospetivo, aleatorizado, duplo cego, doentes com HTA	Resultado composto de morte CV, EAM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por angina, ressuscitação após paragem cardíaca súbita e revascularização coronária	Benazepril–amlodipina foi superior a benazepril–hidroclorotiazida na redução de eventos cardiovasculares
Tapp, 2010[134]	1006	Prospetivo, aleatorizado, doentes com HTA	Função diastólica após 1 ano de atenolol ou amlodipina	Amlodipina foi superior ao atenolol na melhoria da função diastólica
Solomon, 2010[102]	228	Prospetivo, aleatorizado, aberto, objetivo cego, doentes com HTA e disfunção diastólica	Função diastólica 24 semanas após terapêutica anti-hipertensora padrão ou intensiva	Melhoria da disfunção diastólica nos dois ramos do estudo
Solomon, 2012[135]	301	Ensaio fase 2, aleatorizado, grupos paralelos, duplo cego, multicêntrico, em doentes com classe NYHA II-III, FEVE $\geq$ 45% e NT-proBNP > 400 pg/mL	Função diastólica 24 semanas após terapêutica anti-hipertensora padrão ou intensiva	Melhoria da disfunção diastólica nos dois ramos do estudo

## (Continuação)

Abed, 2013[136]	150	Unicêntrico, parcialmente cego, aleatorizado, doentes com excesso de peso e obesos	Mudança no NT-proBNP às 12 semanas; dimensão da AE; classe NYHA às 36 semanas	Maior redução do NT-proBNP e melhorias no volume da AE e classe NYHA com o sacubitril/valsartan
Hummel, 2013[137]	13	Prospetivo, caso controle, doentes com HTA e disfunção diastólica	PA central e periférica, avaliação ecográfica da função diastólica	Em doentes com ICFe <sub>p</sub> e com HTA tratada a dieta DASH/SRD associou-se a melhoria da disfunção diastólica
Quinaglia, 2013[138]	26	Estudo de intervenção, contra placebo, simples cego, cruzado	Parâmetros hemodinâmicos, endoteliais e função diastólica do VE em doentes com HTA após administração de sildenafil	Melhoria da função diastólica e do perfil hemodinâmico, sem afetar apesar função endotelial
Schirmer, 2014[139]	66	Prospetivo, observacional, doentes com HTA resistente submetidos a denervação simpática	Tamanho do VE, massa e função antes e 6 meses depois de aleatorizados	Melhoria da HVE e função diastólica, sem relação significante entre PAS e FC
Pitt B, 2014[140]	3445	Multicêntrico, aleatorizado, duplo cego, placebo-controlado, doentes sintomáticos com IC e FEVE $\geq$ 45%	Resultado composto de morte CV, paragem cardíaca revertida ou hospitalização por IC após 3 anos de espironolactona vs. placebo	Sem redução significativa do resultado composto analisado
Santos, 2014[141]	19	Estudo de intervenção, placebo-controlado, simples cego, cruzado	Efeitos a curto-prazo do tadalafil na disfunção diastólica do VE e redução da PA em doentes com HTA resistente	Melhoria no relaxamento do VE
Fenk, 2015[142]	188	Prospetivo, observacional, doentes obesos	Capacidade de exercício e parâmetros ecocardiográficos 12 meses após perda ponderal	Perda ponderal a longo prazo está associada a melhoria da disfunção diastólica e a maior capacidade de exercício
Saponaro, 2016[143]	37	Prospetivo, observacional, caso-controle, doentes com diabetes mellitus tipo 2	Parâmetros antropométricos, metabólicos e ecocardiográficos avaliados aos 6 meses de terapêutica com liraglutida	Melhoria significativa da função diastólica

AE, aurícula esquerda; AVC, acidente vascular cerebral; CV, cardiovascular; DASH/SRD, abordagens dietéticas para reduzir hipertensão arterial/dieta com restrição salina; EAM, enfarte agudo do miocárdio; FA, fibrilhação auricular; FC, frequência cardíaca; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTA, hipertensão arterial; HVE, hipertrofia do ventrículo esquerdo; IC, insuficiência cardíaca; ICFe<sub>p</sub>, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PAS, pressão arterial sistólica; VE, ventrículo esquerdo.



As medidas não farmacológicas devem ser consideradas. O exercício físico pode beneficiar os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, já que melhora a qualidade de vida, a capacidade cardiorrespiratória, a perfusão muscular periférica e a utilização de oxigénio, independentemente das alterações ecocardiográficas na função diastólica. Contudo, também aqui, estudos são limitados, com números reduzidos de doentes e *endpoints* questionáveis. É necessária mais investigação para esclarecer o tempo e o momento apropriado, a duração e modalidade de atividade e exercício físico adequados na abordagem destes doentes.[144]

Estudos analíticos demonstraram uma associação entre o elevado aporte de cloreto de sódio (sal) na dieta e o desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Recentemente, alguns ensaios apresentaram uma relação entre a restrição do sódio na dieta e a melhoria da função sistólica.[137] A obesidade provoca alterações estruturais significativas no ventrículo esquerdo e a probabilidade de sobrecarga ponderal é maior nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada têm uma maior probabilidade de serem obesos. A perda de peso pode reduzir a hipertrofia cardíaca, a disfunção diastólica e as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. Contudo, esta abordagem não foi, até hoje, especificamente estudada nesta população.[145]

Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, os diuréticos são um fator importante na melhoria sintomática e estão indicados no controlo da retenção de sódio e água, reduzindo a dispneia e o edema e evitando as admissões hospitalares. Apesar disto, é fundamental realçar que se deve evitar o excesso de diurese, tendo em mente que a redução do volume sistólico e a disfunção renal coexistem, o que torna estes doentes particularmente suscetíveis a reduções excessivas da pré-carga. Para manter os doentes em euvolemia recomenda-se vigiar em ambulatório as alterações do peso corporal e alterações na pressão venosa jugular, ajustando a terapêutica diurética de acordo com as observações.[146–148]

Os moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona – inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do recetor da angiotensina – e também os antagonistas do recetor mineralocorticoide podem melhorar a dis-

função diastólica, ao reduzirem a vasoconstrição e a sobrecarga de volume e ao prevenir a hipertrofia e a fibrose.[149, 150] Apesar de existirem muitos dados apoiando o uso destes fármacos na melhoria da função diastólica em doentes hipertensos, os ensaios de grandes dimensões com estes fármacos não alcançaram os seus objetivos primários, apesar de uma modesta redução nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, e os benefícios no prognóstico a médio e longo prazo mantêm-se controversos.[151–153] Uma meta-análise recente sugere que a terapêutica com antagonistas dos recetores mineralocorticoides em doentes com disfunção diastólica assintomática ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada está associada a uma melhoria significativa na função diastólica e nos marcadores de fibrose cardíaca, sem uma alteração significativa da massa ou dimensões do ventrículo esquerdo.[3, 124, 154] Outros autores, reconhecem a sua eficácia nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e elevação dos péptidos natriuréticos.[155] Além disso, uma nova classe farmacológica está agora disponível, antagonista do recetor da angiotensina-inibidor da neprilina (ARNi), sacubitril/valsartan. O aumento dos péptidos natriuréticos pode constituir uma abordagem promissora no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada aguardando-se resultados dos estudos PARAGON-HF (identificador ClinicalTrials.gov NCT01920711) e ALCHEMIST (identificador ClinicalTrials.gov NCT01848639).

Os fármacos beta-bloqueantes têm sido considerados benéficos na disfunção diastólica por reduzirem a frequência cardíaca e a pressão arterial, permitindo um maior tempo de enchimento e aumentando a complacência do ventrículo esquerdo, mas os resultados dos ensaios clínicos não têm ido de encontro às expectativas. Aparentemente, os benefícios na mortalidade dos beta-bloqueantes em estudos observacionais não se confirmaram em ensaios clínicos aleatorizados.[156] Ainda assim, na fibrilhação auricular, o controlo da frequência cardíaca é fundamental. O uso por um período limitado da ivabradina, um inibidor específico da corrente If do nódulo sino-auricular, foi associado a uma melhoria da capacidade de exercício, no entanto resultados apresentados têm sido conflituosos e este fármaco não está recomendado quando coexistir fibrilhação auricular ou noutras arritmias cardíacas que interfiram com a função do nódulo sinusal.[135, 157–159]

Os bloqueadores de canais de cálcio, nomeadamente os não-dihidropiridínicos, através do seu efeito direto lusitrópico (de relaxamento), favorecem a diminuição

da pressão arterial, a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo, a diminuição da frequência cardíaca e podem, também, melhorar a função diastólica. Todavia, para além do uso judicioso no controlo da frequência cardíaca nos doentes com fibrilhação auricular, escassos dados suportam a sua utilização e as vantagens a longo prazo permanecem mal esclarecidas.[122, 134]

Não existe uma única recomendação direta para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, uma síndrome clínica complicada pela heterogeneidade da sua população e pela presença de múltiplas etiologias e comorbilidades, em que a raça e a idade são fatores determinantes na modulação do fenótipo. Resumindo, o tratamento da hipertensão arterial melhora a disfunção diastólica e os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada podem responder particularmente bem ao tratamento da hipertensão arterial com regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e melhoria das pressões de enchimento.[160] Apesar das recomendações mais recentes realçarem a importância dos fármacos beta-bloqueantes, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou antagonistas do recetor da aldosterona, não existem recomendações específicas para o tratamento destes doentes.[6]

Atualmente existem vários fármacos em estudo com eventual potencial para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: inibidores da fosfodiesterase 5 (por ex. sildenafil), antagonistas do recetor da endotelina (por exemplo, sitaxsentan), inibidores da formação de produtos finais da glicação avançada (por exemplo, o alagebrium que quebra a ligação cruzada com o colagénio), antioxidantes alvo mitocondriais (por exemplo, o elamipretide), estimuladores do monofosfato de guanosina (por exemplo, vericiguat) e a denervação renal simpática.[138, 139, 141, 161–163] Mais estudos são necessários para definir recomendações e direções terapêuticas específicas.

Para além da hipertensão arterial, a diabetes mellitus é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, aumentando o risco de morte cardiovascular e hospitalização.[164] No entanto, a relação entre o controlo glicémico e os resultados não foi claramente definida. A diabetes mellitus deve ser controlada em doentes com insuficiência cardíaca de acordo com as recomendações internacionais.[160] As novas abordagens na terapêutica anti-diabética recentemente desenvolvidas (por ex. tera-

pêutica baseada nas incretinas e inibidores do cotransportador de sódio e glicose de tipo 2 [SGLT2]) começam a apresentar bons resultados. O exenatide melhorou a disfunção diastólica de doentes diabéticos.[165, 166] Da mesma forma, a linagliptina e a sitagliptina também mostraram benefício na melhoria da disfunção diastólica em doentes diabéticos com doença renal crónica.[167] O estudo EMPA-RREG, apresentou redução do risco relativo de mortalidade cardiovascular na ordem dos 38%, redução em 35% dos internamentos por insuficiência cardíaca e redução de 32% na mortalidade de qualquer causa em doentes diabéticos tipo 2 tratados com empaglifozina.[168] São, no entanto, necessários mais estudos para podermos generalizar estes resultados.

Para além das terapêuticas referidas, encontram-se em investigação novas abordagens não farmacológicas como terapêutica celular (estuda-se a utilização de células T reguladoras e células mesenquimatosas), microRNAs ou estratégias para elevação das lipoproteínas de elevada densidade (HDL).[169]

## 1.2 Cardiografia de impedância na avaliação de doentes hipertensos

### 1.2.1 Cardiografia de impedância: a técnica

Os tecidos biológicos são condutores anisotrópicos complexos com componentes reativos e resistivos. O valor da bioimpedância depende do tecido analisado e pode ser alterado pela translocação de órgãos ou tecidos, por modificações da forma ou estrutura, pelo volume ou localização de fluidos intracelulares ou até com a frequência da corrente utilizada. A cardiografia de impedância consiste na avaliação das propriedades elétricas dos tecidos biológicos do tórax.[170] A bioimpedância mede o modo como os tecidos conduzem a corrente elétrica alternada e varia de acordo com a quantidade de fluidos no corpo. Assim, a impedância torácica aumenta ou diminui de acordo com as alterações no fluido intratorácico, a cada batimento cardíaco.[171, 172]

A técnica mais frequente utiliza quatro eletrodos, dois de aplicação de corrente e outros dois que detetam alterações de voltagem. Como a amplitude da corrente é constante, a voltagem detetada é proporcional à impedância dos tecidos.[173] A Figura 1.6 representa o esquema de medição de impedância de quatro pólos.

A avaliação efetiva da impedância torácica durante um ciclo cardíaco é dificultada por várias condicionantes como a constituição torácica (tamanho e forma do tórax), peso corporal (e obesidade), posição e postura, circulação torácica e frequência respiratória. Por este motivo, apesar de ter sido enunciado em 1940, por Nyboer e colaboradores, foram necessários vários anos e vários estudos até atingir um sistema que corrija estes fatores.[173, 175–178]

A tecnologia atual, com processamento de dados e técnicas de modelagem, revelou que a cardiografia de impedância possui uma elevada correlação, reprodutibilidade e precisão quando comparada com técnicas de monitorização hemodinâmica invasiva e com a ecocardiografia, considerada mais demorada, dependente de operador e tecnicamente exigente. Deste modo, permite a monitorização hemodinâmica e do ciclo cardíaco de forma segura, não invasiva e

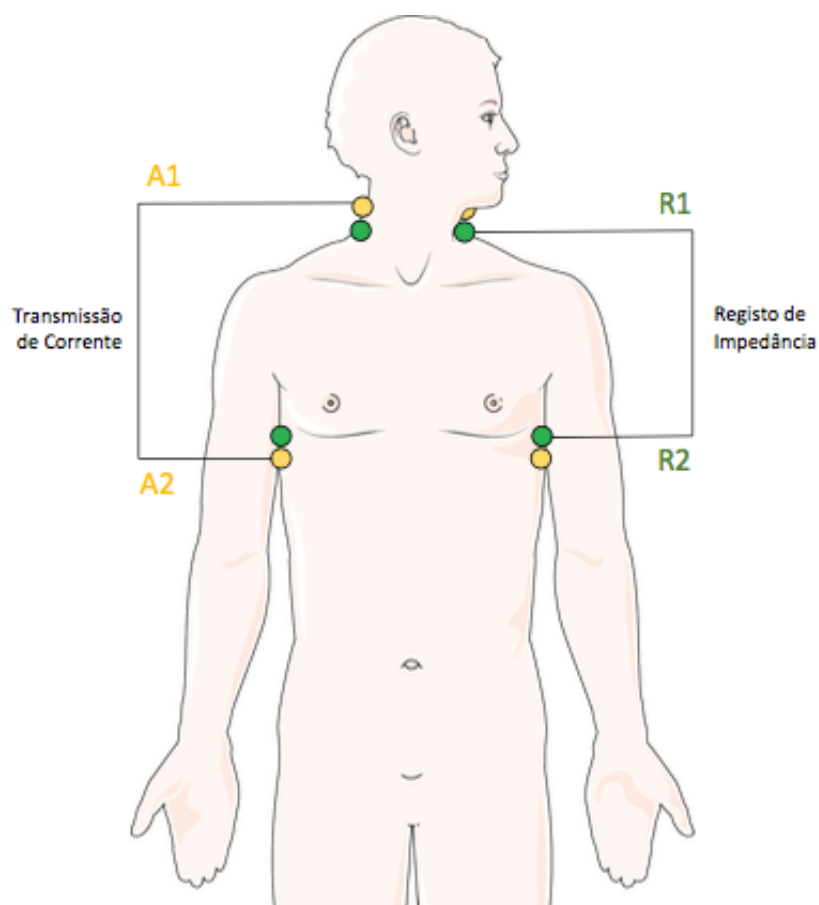


Figura 1.6: Esquema de aplicação da cardiografia de impedância, técnica dos quatro pólos. A1 e A2 correspondem aos eletrodos de aplicação de corrente; R1 e R2 correspondem aos eletrodos recetores de corrente. Adaptado de Cybulski e colaboradores e Ventura e colaboradores.[173, 174]

a baixo custo.[179–184] Apesar da extensa literatura publicada acerca da sua utilidade, existem questões que têm limitado ainda a sua utilização global, pois os estudos realizados são na sua maioria transversais, com amostras pequenas, doentes hemodinamicamente estáveis e com resultados controversos, em que a acurácia e reprodutibilidade de cada variável avaliada pelo exame é avaliada de forma diferente entre ensaios. Faltam ensaios clínicos bem desenhados, em populações bem definidas, com boa amostragem e com resultados significativos que justifiquem a sua utilização em larga escala para, desta forma, gerar consenso quanto ao seu real valor e aplicabilidade na prática clínica.[185]

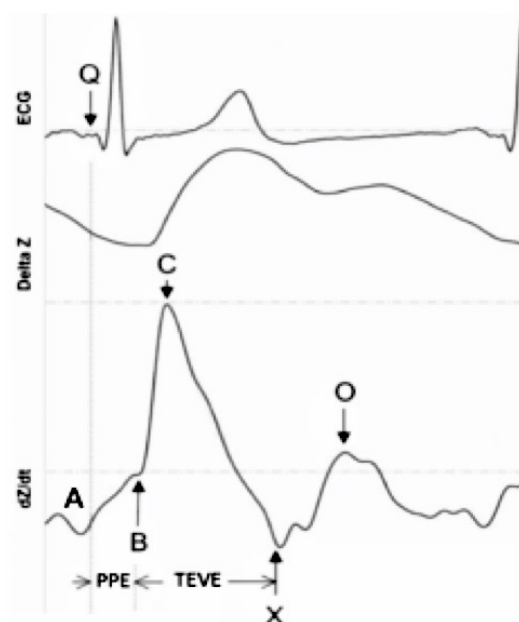


Figura 1.7: Ondas de eletrocardiografia e de impedância. Esquema adaptado de Thompson e colaboradores.[186]

AE, aurícula esquerda; PPE, período pré-ejeção; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo

A cardiografia de impedância deteta, analisa e regista as alterações hemodinâmicas através da medição das alterações da resistência elétrica no tórax, traduzindo-as graficamente como ondas de impedância, apostas às da eletrocardiografia (Figura 1.7).

Permite o cálculo de vários parâmetros hemodinâmicos: volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular sistémica, índices de velocidade e aceleração na aorta, conteúdo de fluido torácico, período de pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, rácio de tempo sistólico, trabalho do coração esquerdo, frequência cardíaca e pressão arterial média.[174] Os parâmetros avaliados e respetivas fórmulas estão representados na Tabela 1.5.

A primeira forma de onda derivada ( $\Delta Z$ ) descreve a velocidade do fluido. É uma onda suave que corresponde à sístole, denominada de onda S. A inclinação inicial da onda S correlaciona-se com a contratilidade cardíaca e a sua altura e largura com o volume sistólico. Vários índices como o período pré-ejeção, o

tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, o índice de velocidade, o índice de aceleração, o índice cardíaco esquerdo, etc., podem ser obtidos através da forma desta onda, permitindo a monitorização não-invasiva do débito cardíaco e contractilidade, por exemplo. A segunda forma de onda derivada ( $dZ/dt$ ), descreve a aceleração do fluido, é mais detalhada e contém quatro pontos de referência (A, B, C, X) associados tanto à sístole auricular como ventricular, além do ponto O que está relacionado com o início da diástole.[170]

O ponto A coincide com a onda p do ECG e marca o início do fim do enchimento diastólico. A onda A só existe na presença de uma contração auricular; é pequena e redonda, com o seu final claramente separado do início da onda S. A impedância basal corresponde ao ponto B. O ponto C marca a aceleração máxima da saída do sangue dos ventrículos. A inclinação da subida do ponto B para o ponto C está associada com a contractilidade cardíaca – quanto mais pronunciado é o declive da curva ascendente, maior a contractilidade cardíaca. Após alcançar o ponto C, há uma rápida desaceleração até ao ponto X, que representa o ponto de inversão do fluido intratorácico e corresponde ao encerramento da válvula aórtica. Depois do ponto X, a onda regressa à linha de base e começa a formar uma onda diastólica precoce, associada à abertura da válvula mitral, a onda O. O momento de maior abertura da válvula mitral é representado pelo pico da onda S – o ponto O. Este intervalo entre os pontos X e O corresponde ao tempo de relaxamento isovolumétrico.[187]

Esta tecnologia pode ser usada, por exemplo, para avaliação da reabilitação cardíaca postural, para optimização de pacemakers, para estudos do sono, monitorização hemodinâmica na grávida e no doente em ambulatório, e para a estruturação terapêutica e/ou monitorização dos doentes hipertensos.[171, 188–198] A cardiografia de impedância é uma técnica que tem evoluído nos últimos anos, tendo-se tornado um método atrativo e parcimonioso de melhorar a abordagem clínica dos doentes.



Tabela 1.5: Parâmetros avaliados por Cardiografia de Impedância.

Parâmetros	Definição	Valores normais	Fórmula
Frequência cardíaca (FC)	Número de batimentos por minuto ( <i>bpm</i> )	58 – 96 bpm	Medição do intervalo RR no ECG e extrapolação para <i>bpm</i>
Pressão arterial média (PAM)	Pressão média exercida pelo sangue nas paredes arteriais	84 – 100 mmHg	a. Manual: $PAM = (PAS - PAD) \times \kappa P + PAD$ ; b. Automático (método oscilométrico): PAM é medida diretamente através da PAS e PAD
Débito cardíaco (DC)	Volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo por minuto	4,5 – 8,5 L/min	$DC = V_{Ej} \times FC$
Índice cardíaco (IC)	DC padronizado à área de superfície corporal (ASC)	2,5 – 4,7 L/min/m <sup>2</sup>	$IC = \frac{DC}{ASC}$
Volume sistólico (VS)	Volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo por batimento cardíaco	60 – 130 mL/batimento	$VS = V_{TEP} \times TEVE \times IV$ (algoritmo <i>Z MARC</i> )
Índice de volume sistólico (IVS)	Volume sistólico padronizado à ASC	35 – 65 mL/batimento/m <sup>2</sup>	$IVS = \frac{VS}{ASC}$
Resistência vascular sistêmica (RVS)	Resistência do sangue em circulação ao sistema arterial	742 – 1378 dynes · s/cm <sup>5</sup>	$RVS = 80 \times \frac{PM - PVC}{DC}$
Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS)	RVS <i>standard</i> para a área de superfície corporal	1337 – 2483 dynes · s · m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup>	$IRVS = 80 \times \frac{PAM - PVC}{IC}$
Índice de aceleração (IA)	Aceleração inicial do sangue na aorta que ocorre nos primeiros 10–20 ms após a abertura da válvula aórtica	Homem: 70 – 150/(100 s <sup>2</sup> ); Mulher: 90 – 170/(100 s <sup>2</sup> )	$IA = \frac{1}{IFT} \left( \frac{d^2 Z}{dt^2} \right)_{Max}$

## (Continuação)

Índice de velocidade na Aorta (IV)	Pico de velocidade do sangue na aorta	33 – 65/(1000 s)	$IV = \frac{1}{IFT} \left( \frac{dZ}{dt} \right)_{\text{Max}}$
Conteúdo de fluido total (CFT)	Condutividade elétrica da cavidade torácica (determinada pelo fluido intravascular, interveolar e intersticial)	Homem: 30 – 50/kOhm; Mulher: 21 – 37/kOhm	$CFT = \frac{1}{IFT}$
Trabalho do coração esquerdo (TCE)	Indicador da quantidade de trabalho exercida pelo ventrículo esquerdo em cada minuto para bombear sangue para a circulação sistêmica	5,4 – 10,0 kg · m	$TCE = (PAM - POAP) \times DC$
Período pré-ejeção (PPE)	O intervalo de tempo desde o início da estimulação elétrica dos ventrículos até ao início da abertura válvula aórtica (sístole elétrica)	Depende da FC, contratilidade e resistência ao enchimento diastólico	Intervalo de tempo entre o início da onda Q no ECG e o ponto B na onda $dZ/dt$ (abertura da válvula aórtica)
Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE)	Intervalo de tempo desde a abertura ao encerramento da válvula aórtica (sístole mecânica)	Depende da FC, contratilidade e resistência ao enchimento diastólico	Intervalo de tempo entre o ponto o ponto B e o ponto X da onda $dZ/dt$
Rácio de tempo sistólico (RTS)	Rácio entre o tempo de sístole elétrica e mecânica	0,3 – 0,5	$RTS = \frac{PPE}{TEVE}$

$\left( \frac{dZ}{dt} \right)_{\text{Max}}$ , máximo da primeira derivada de  $\Delta Z$ ;  $\left( \frac{d^2 Z}{dt^2} \right)_{\text{Max}}$ , máximo da segunda derivada de  $\Delta Z$ ;  $IFT$ , índice de fluido torácico (impedância torácica basal,  $Z_0$ );  $\kappa P$ , variável que depende do rácio da pressão de pulso (habitualmente varia entre 0,25 – 0,33); PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAOP, pressão de oclusão da artéria pulmonar (considerada por defeito 10 mmHg); PAS, pressão arterial sistólica; PVC, pressão venosa central (pressão na veia cava torácica ao chegar à aurícula direita - considerada por defeito 7 mmHg);  $V_{Ej}$ , volume de ejeção; VTEP, volume de tecido eletricamente participativo (volume condutor para o tamanho do tórax, afetado pelo peso, altura e sexo).

## 1.2.2 Cardiografia de impedância na hipertensão arterial

A hipertensão arterial é classicamente definida como elevação da pressão arterial. No entanto, este parâmetro só por si é um indicador incompleto e imperfeito do estado do sistema cardiovascular, nomeadamente nos doentes com hipertensão resistente ou hipervolémicos.[199] A pressão arterial média deriva do produto de dois parâmetros hemodinâmicos – débito cardíaco e resistências vasculares sistémicas –, pelo que a hipertensão arterial é o resultado da alteração de uma ou de ambas variáveis hemodinâmicas (Figura 1.8).[200]

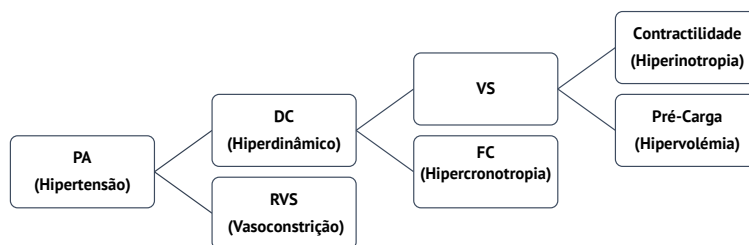


Figura 1.8: Componentes hemodinâmicos da pressão arterial. Adaptado de Ventura e colaboradores.[174]

DC, Débito cardíaco; FC, Frequência cardíaca; PA, Pressão arterial; RVS, Resistência vascular sistémica; VS, Volume sistólico.

Estas descobertas, associadas ao facto de os resultados obtidos com as recomendações atuais serem subótimos, levou alguns especialistas a propor novas vias de abordagem ao doente hipertenso, em particular uma abordagem terapêutica orientada pelo perfil hemodinâmico do doente.[201–205] Historicamente, a utilização de pressão arterial como indicador do estado cardiovascular em doentes hipertensos advém dos parâmetros hemodinâmicos serem avaliados com técnicas invasivas.[206] Mais recentemente, a ecocardiografia tem sido usada para estimar com precisão o débito cardíaco, no entanto, quando comparado com a cardiografia de impedância, a ecocardiografia foi considerada mais demorada e tecnicamente exigente.[181] Assim, a cardiografia de impedância emerge como um método não invasivo, simples, preciso e económico para avaliar e caracterizar o perfil hemodinâmico e orientar a otimização terapêutica nos doentes hipertensos.[203, 205, 207]

A gestão da hipertensão arterial inclui medidas de estilo de vida (como restri-

ção de sódio e perda de peso), e, na maioria dos casos, o recurso a um ou mais fármacos anti-hipertensores. Na abordagem da hipertensão arterial, enquanto patologia hemodinâmica, são propostos fármacos segundo o mecanismo fisiopatológico responsável pela elevação da pressão arterial. Os fármacos são selecionados de acordo com os parâmetros hemodinâmicos elevados. Assim, primeiro é necessário avaliar as variáveis hemodinâmicas para poder dirigir a terapêutica a índices cardíaco ou de resistência vascular sistêmica elevados. Da mesma forma, se algum destes parâmetros se encontra diminuído, o fármaco responsável deve ser identificado e a sua dose reduzida ou, em última análise, suspenso (a Figura 1.9 apresenta uma proposta para um algoritmo terapêutico).[174, 203, 205, 208] Vários estudos realçaram a aparente superioridade – embora nunca avaliada em estudos a longo prazo – da abordagem terapêutica personalizada hemodinâmica, tanto em relação à eficácia quanto ao custo-efetividade (Tabela 1.6).

O uso da cardiografia de impedância pode melhorar os nossos conhecimentos sobre a hipertensão arterial, especialmente no que concerne as suas características e consequências hemodinâmicas. O interesse crescente nas alterações hemodinâmicas da hipertensão arterial e nas respostas ao ortostatismo e stress emocional conduziram os investigadores a usar a cardiografia de impedância para estudar a disfunção autonómica na hipertensão arterial.[210] A evolução tecnológica da cardiografia de impedância, com o desenvolvimento de monitores para avaliação de doentes em ambulatório, é, também, uma área nova de investigação. Com esta técnica, durante 24 a 48 horas, podemos avaliar o desempenho cardíaco, as alterações hemodinâmicas que ocorrem durante as atividades de vida diária, as respostas hemodinâmicas às alterações na posição corporal e controlo da pressão arterial, por exemplo.[211–215]

### **1.2.3 Cardiografia de impedância e disfunção diastólica**

Na disfunção diastólica há uma mudança relativa do enchimento do ventrículo esquerdo para a parte final da diástole com uma grande dependência da contração auricular. Estas alterações, como já foi referido, podem ser avaliadas por ecocardiografia transtorácica e, admite-se que também possam ser detetadas por cardiografia de impedância.

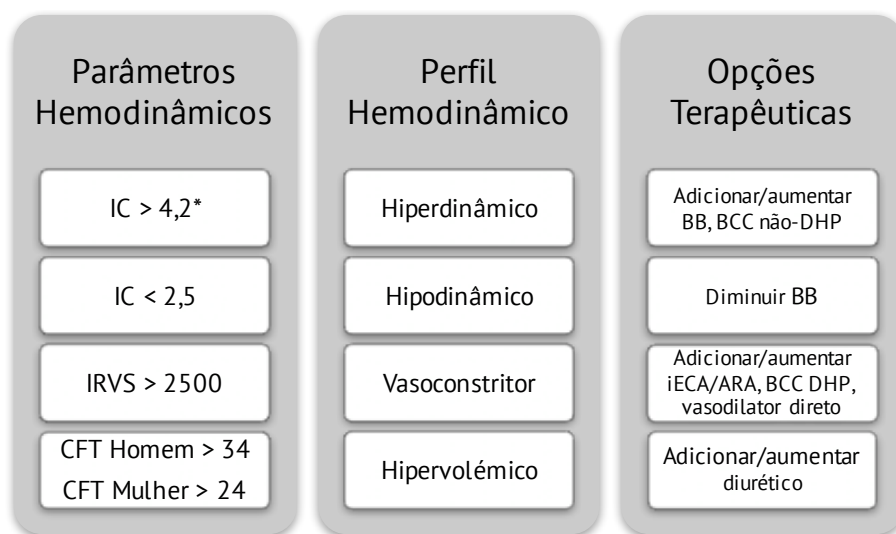


Figura 1.9: Algoritmo para escolha da terapêutica anti-hipertensiva guiada por cardiografia de impedância. Se os valores não correspondem aos critérios expostos, o doente apresenta um perfil equilibrado. \*Se nem o IC nem o IRVS apresentarem valores elevados, deve ser selecionada a terapêutica de acordo com o parâmetro mais elevado, dentro dos valores normais. Adaptado de Ventura e colaboradores e Krzesinski e colaboradores.[174, 209]

ARA, antagonista do recetor da angiotensina II; BB, beta-bloqueante; BCC, bloqueador dos canais de cálcio; CFT, conteúdo de fluido torácico; DHP, dihidropiridínico; iECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; IC, índice cardíaco; IRVS, índice de resistência vascular sistémica.

Tabela 1.6: Principais ensaios clínicos sobre terapêutica anti-hipertensora com orientação hemodinâmica.

Autor	N	Desenho do estudo	Resultados
Sramek, 1996[216]	322	Unicêntrico prospectivo, não aleatorizado	Após 3 semanas de terapêutica baseada na CGI, 63% dos doentes ficaram normotensos; taxa de sucesso 58 ~ 68%
Taler, 2002[205]	104	Unicêntrico, aleatorizado	Após 3 meses, 28 (56%) dos indivíduos da abordagem à HTA baseada na CGI alcançaram PA < 140/90 mmHg vs. 18 (33%); OR 2,55[1,15; 5,64], $p = 0,02$
Sharman, 2004[217]	21	Unicêntrico, prospectivo, não aleatorizado	Após 7 meses, 57% dos doentes com hipertensão resistente apresentaram controlo tensional (PA < 140/90 mmHg); $p < 0,001$
Smith, 2006[203]	164	Multicêntrico, aleatorizado	Após 3 meses, assistiu-se a uma redução superior na PA no grupo do tratamento guiado por CGI 55% vs. 27%; OR 2,32[1,27; 5,35], $p = 0,007$
Krzesinski, 2012[218]	82	Unicêntrico, aleatorizado	Após 3 meses, mais doentes na terapêutica guiada por CGI alcançaram controlo tensional, tanto na MAPA (23,5% vs. 43,9%, $p = 0,117$ ) como em MPAC (23,5% vs. 36,6%, $p = 0,22$ )
Krzesinski, 2013[209]	128	Unicêntrico, aleatorizado	Após 3 meses, todos os valores de PA foram inferiores no grupo de tratamento guiado por CGI, com significância estatística na MPAC e na pressão arterial noturna ( $p < 0,05$ )
Krzesinski, 2016[219]	272	Unicêntrico, aleatorizado	Após 3 meses, a PA foi significativamente inferior no grupo de tratamento guiado por CGI para MPAC ( $p = 0,01$ ) especialmente nos doentes com PA mais elevada ( $p = 0,003$ )
Krzesinski, 2016[220]	144	Unicêntrico, aleatorizado	Após 12 meses, a PA foi inferior no grupo de tratamento guiado por CGI, com uma redução da PA no mínimo de 20 mmHg no consultório da pressão diastólica (27,3% vs. 12,1%; $p = 0,034$ ), pressão arterial sistólica média nas 24h (49,1% vs. 27,3%; $p = 0,013$ ) e melhoria na disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ( $E/A = 0,34$ vs. 0,12, $p = 0,017$ )

CGI, cardiografia de impedância; MAPA, monitorização em ambulatório da pressão arterial; MPAC, medição da pressão arterial em consulta; PA, pressão arterial.

Na ecocardiografia transtorácica, a fase de enchimento ventricular rápido e passivo no início da diástole produz uma onda E e a contração auricular produz a onda A. As ondas E e A no Doppler correspondem às ondas O e A da cardiografia de impedância, respetivamente.[221, 222] Geralmente, a onda E no Doppler é maior que a onda A, enquanto na fase inicial da disfunção diastólica, a onda E é mais prolongada e torna-se menor do que a onda A. Na presença de contractilidade normal a cardiografia de impedância pode detetar disfunção diastólica numa fase precoce revelando uma onda O tardia (denominada onda D) que reflete um enchimento ventricular passivo demorado. Tal como na ecocardiografia transtorácica onde a onda A se torna predominante na presença de disfunção diastólica, também na cardiografia de impedância se verifica um aumento significativo na amplitude e duração desta onda.[171, 221, 223] Com o evoluir da disfunção diastólica verifica-se aumento das pressões de enchimento e, consequentemente um aumento progressivo da velocidade E.[224] Assim, na cardiografia de impedância, o agravamento da disfunção diastólica traduz-se numa onda D ampla e cada vez mais proeminente.[171] Considera-se uma onda D anormal com uma amplitude acima da linha de base  $dZ/dt$  maior do que um terço da amplitude da onda E correspondente.[189] Nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada a onda A da cardiografia de impedância é menos pronunciada e, por vezes, funde-se com a onda S não sendo perceptível.[171]

O tempo sistólico é constituído pelo período pré-ejeção e tempo de ejeção do ventrículo esquerdo. O período de pré-ejeção, correspondente ao intervalo entre o início da despolarização (onda Q do eletrocardiograma) e a abertura da válvula aórtica – que inclui o acoplamento excitação-contração e contração isovolumétrica do ventrículo esquerdo, diminui com o aumento da pressão do ventrículo esquerdo no final da diástole, a principal consequência fisiológica da disfunção diastólica.[225–227] Por outro lado, o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, medido como o intervalo entre a abertura da válvula aórtica e o seu encerramento, aumenta nos doentes com disfunção diastólica. Foi aludido que, nos doentes com disfunção diastólica isolada, há um aumento acentuado do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, que se correlaciona com a gravidade da disfunção diastólica.[228] Assim, nos doentes com disfunção diastólica admite-se que o rácio de tempo sistólico diminua (rácio de tempo sistólico corresponde à razão entre o período pré-ejeção pelo tempo de ejeção do ventrículo esquerdo).

Para além dos parâmetros mencionados, também o conteúdo de fluido torácico poderá estar relacionado com a presença de disfunção diastólica. Este parâmetro reflete o volume total de fluido (intravascular e extravascular) presente na cavidade torácica, sendo inversamente relacionado com a bioimpedância elétrica transtorácica do doente. É, portanto, um índice confiável de sobrecarga de fluidos em doentes em ambulatório. Este parâmetro aumenta com a evolução da disfunção diastólica, podendo, tal como foi recentemente proposto, ser um sinal de gravidade, a monitorizar nos doentes com insuficiência cardíaca diastólica.[229, 230]



## 1.3 Conclusão da revisão bibliográfica. Justificação do estudo

A patologia hipertensiva é responsável por uma elevada morbilidade e mortalidade em Portugal e no Mundo. A progressão da cardiopatia hipertensiva envolve o desenvolvimento de disfunção diastólica e a evolução posterior para insuficiência cardíaca.

A disfunção diastólica é geralmente pouco valorizada mas, o seu rastreio precoce, nomeadamente nos doentes hipertensos, poderá ser importante para compreendermos melhor a sua evolução, determinantes clínicos e fisiológicos e resposta a diferentes terapêuticas.

Atualmente, a lesão cardíaca assintomática causada pela hipertensão arterial é fundamentalmente avaliada por eletrocardiografia e por ecocardiografia, um exame demorado e tecnicamente exigente que necessita de uma avaliação abrangente por um operador experiente, razões que têm limitado o seu uso precoce na disfunção diastólica. Estes aspetos reforçam a importância de procurar exames alternativos, que forneçam informação significativa para a avaliação inicial e monitorização da função diastólica nos doentes hipertensos.

A cardiografia de impedância é um método de diagnóstico complementar não invasivo, de baixo custo e não dependente do operador que permite, com facilidade, caraterizar o perfil fenotípico hemodinâmico do doente hipertenso e facilitar a otimização da terapêutica anti-hipertensora.

Estudos preliminares sugerem que a presença de onda D e alterações nos tempos sistólicos (período pré-ejeção e tempo de ejeção do ventrículo esquerdo) possam estar relacionados com disfunção diastólica. Por este motivo colocamos a hipótese, apesar de não existirem estudos que o demonstrem, que o rácio do tempo sistólico seja um parâmetro importante no rastreio da disfunção diastólica. O mesmo acontece com o conteúdo de fluido torácico, cujo aumento foi associado à presença de disfunção diastólica.

Apesar de haver literatura publicada sobre a utilidade da cardiografia de impe-

dância, ainda existem aspetos que têm limitado uma aplicação mais generalizada: os estudos realizados são maioritariamente transversais, com amostras pequenas e em doentes hemodinamicamente estáveis; os resultados têm sido controversos e as variáveis analisadas de forma diferente em cada estudo, tanto em relação à precisão como à reprodutividade.

Por todas estas razões, justifica-se a realização de um novo estudo desenhado à partida para determinar a validade e capacidade de rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com cardiografia de impedância numa população de doentes hipertensos.

## Capítulo 2

### Objetivos

#### Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo geral definir a importância, a utilidade, da Cardiografia de Impedância na avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo nos doentes com hipertensão arterial. Este é um estudo de validação de um método de diagnóstico utilizado num novo contexto.

#### Objetivos específicos

##### Objetivo principal

O seu principal objetivo é determinar o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, a sensibilidade e a especificidade da presença da onda D, do período pré-ejeção, do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, rácio de tempo sistólico e do conteúdo de fluido torácico por cardiografia de impedância, para o rastreio da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Tendo em consideração que não seria indicado, nem eticamente correto, realizar cateterismo direito (o exame *gold standard*) a doentes hipertensos para diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, optou-se por fazer um estudo de concordância entre a cardiografia de impedância e a ecocardiografia transtorácica, o método diagnóstico atualmente utilizado para esse efeito na prática clínica habitual.

## Objetivos secundários

Como objetivos secundários definiram-se:

- Comparar a concordância dos parâmetros obtidos por cardiografia de impedância e ecocardiograma transtorácico;
- Determinar a prevalência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na amostra de doentes hipertensos;
- Determinar os determinantes de disfunção diastólica e sua importância numa população de doentes hipertensos:
  - Determinantes demográficos: sexo, idade e raça;
  - Determinantes clínicos: comorbilidades, duração da evolução da hipertensão; terapêutica anti-hipertensora; controlo tensional;
  - Determinantes ecocardiográficos: geometria do ventrículo esquerdo.

## Capítulo 3

# Metodologia

Começámos por fazer a revisão bibliográfica e definir a amostra que seria necessária para cumprir o objetivo a que nos propusemos.

Posteriormente, definimos os critérios de inclusão, de exclusão e, finalmente, os parâmetros que devíamos avaliar, os critérios de valorização das variáveis e os procedimentos estatísticos a aplicar.

### 3.1 Revisão bibliográfica

A análise bibliográfica é uma parte fundamental do processo de investigação. A revisão pormenorizada da literatura publicada sobre o tema permite saber com precisão o estado atual do conhecimento na área de interesse, as suas lacunas, os seus desenvolvimentos recentes e, desta forma, definir melhor o problema, metodologias e linhas de investigação a seguir.

Neste estudo, a revisão bibliográfica foi feita por pesquisa sistemática mensal nas bases eletrónicas *PubMed* e *GoogleScholar* até Setembro de 2017.

As consultas incluíram uma combinação de termos MeSH (*medical subject*

*headings*) e texto livre utilizando as palavras chave: hipertensão (*hypertension*), disfunção diastólica (*diastolic dysfunction*), cardiografia de impedância (*impedance cardiography*) e bioimpedância torácica (*thoracic bioimpedance*). Adicionalmente, revisões sistemáticas e as listas de referências dos artigos selecionados foram revistas manualmente de forma a encontrar estudos adicionais.

Foram excluídas as publicações que não apresentavam dados originais ou que não apresentavam uma descrição exata dos métodos. Os resumos de trabalhos apresentados em congressos foram excluídos. A pesquisa foi limitada a artigos escritos em língua Portuguesa e Inglesa.

## 3.2 Amostra

### 3.2.1 Dimensão

Para calcular a dimensão da amostra, considerou-se o objetivo principal (concordância do diagnóstico de disfunção diastólica entre a Cardiografia de Impedância e a Ecocardiografia).

Utilizou-se a seguinte fórmula:

$$n = \frac{D_{\text{Eff}} \times N_p(1 - p)}{\frac{d_2}{Z_{21}} - \frac{\alpha}{2}(N - 1) + p(1 - p)} \quad (3.1)$$

$N$  = Tamanho da população (para fator de correção de populações finitas)

$p$  = valor preditivo positivo hipoteticamente definido dos parâmetros obtidos por cardiografia de impedância

$d$  = limites de confiança como percentagem de 100 (valor absoluto  $\pm$  percentagem)

$D_{\text{Eff}}$  = efeito do desenho

Considerando  $N = 100$ ,  $p = 70 \pm 5\%$ ,  $d = 5\%$  e  $D_{\text{Eff}} = 1$  estimou-se que seriam necessários 77 indivíduos com disfunção diastólica para poder verificar o valor preditivo positivo esperado, com confiança de 95%.

Como mencionado anteriormente, sendo a prevalência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com hipertensão arterial estimada em cerca de 50% na maioria dos estudos, o tamanho de amostra foi duplicado para 154 doentes hipertensos.

Para compensar eventuais perdas, admitiu-se que a amostra pudesse ter de ascender aos até 170 doentes (aumento de 10%).

### 3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

A população alvo foi constituída por doentes com hipertensão arterial. A amostra foi recrutada entre os doentes da consulta de Hipertensão e Dislipidemias do Hospital de Santa Marta e as consultas de Risco Vascular e Hipertensão Arterial do Hospital de São José, todas pertencentes ao Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE.

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos tendo em consideração como premissas:

- Incluir apenas doentes com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo numa fase precoce e assintomática;
- Excluir doentes cujas características físicas ou comorbilidades não permitissem a realização das técnicas diagnósticas (cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica) do estudo;
- Rejeitar doentes cujas patologias associadas pudessem influenciar a história natural da cardiopatia hipertensiva, condicionando o desenvolvimento e evolução da disfunção diastólica.

Assim, definiram-se como critérios de inclusão:

- Género masculino ou feminino;
- Idade compreendida entre os 18 e os 75 anos;
- Com hipertensão arterial grau 2 ou 3 (com valores de pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 100$  mmHg) e/ou hipertensão resistente (doentes em que a estratégia terapêutica que inclui medidas de estilo de vida apropriadas, mais um diurético e dois outros fármacos anti-hipertensores pertencentes a diferentes classes em doses adequadas não conseguem diminuir os valores de pressão arterial sistólica e diastólica para valores inferiores a 140/90 mmHg ou doentes em que a sua pressão arterial se encontra controlada com, pelo menos, quatro fármacos anti-hipertensores).[64, 231]



Os critérios de exclusão aplicados foram:

- Gravidez;
- Altura inferior a 120 cm ou superior a 230 cm;
- Peso inferior a 30 kg ou superior a 155 kg;
- Insuficiência cardíaca graus II-IV NYHA (*New York Heart Association*) e/ou peptídeo natriurético tipo B superior ou igual a 35 pg/mL;[6, 232]
- Fração de ejeção < 50%;
- Frequência cardíaca inferior a 50 bpm ou superior a 110 bpm;
- Fibrilhação auricular e/ou flutter auricular;
- Mais de três contrações ventriculares prematuras por hora;
- Bloqueio completo de ramo esquerdo;
- Bloqueio auriculoventricular de qualquer grau;
- Portadores de *pacemaker*;
- Valvulopatia moderada ou severa;
- Pericardite constrictiva;
- Miocardiopatia hipertrófica e restritiva primárias;
- Cardiopatia isquêmica e/ou alterações da cinética segmentar avaliadas por ecocardiografia;
- Má janela ecocardiográfica;
- Infecção ativa;
- DPOC estádios 2 a 4 GOLD (*Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).[233]

### 3.3 Dados colhidos e critérios de valorização de variáveis

#### 3.3.1 Avaliação inicial

Avaliámos os doentes selecionados em termos de história clínica com particular realce para os fatores de risco cardiovascular, exame objetivo sumário e exames complementares de diagnóstico.

O protocolo de avaliação clínica em ambulatório dos doentes incluídos no estudo exigiu uma observação clínica, exames bioquímicos, eletrocardiograma e, se adequado, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Informações relacionadas com as comorbilidades, hábitos tabágicos e alcoólicos e farmacoterapia (nomeadamente acerca dos fármacos anti-hipertensores) foram recolhidas. Dados antropométricos, nomeadamente sinais vitais e critérios definidores de obesidade, foram registados, e o índice de massa corporal calculado pela fórmula de *Quetelet* (peso [kg] dividido por altura [m] ao quadrado). [234, 235]

A pressão arterial foi medida num gabinete em ambiente tranquilo e com um aparelho semiautomático (Omron HEM-907XL, Omron Healthcare, Bannockburn, Illinois, USA), com a braçadeira apropriada, de acordo com as recomendações estabelecidas: [64]

- Deixar o doente sentado por, pelo menos, 5 minutos num local calmo e silencioso;
- Avaliar a pressão arterial 3 vezes com um intervalo de 1-2 minutos e proceder a novas medições caso os valores obtidos sejam muito diferentes;
- Usar uma manga ajustada ao braço do doente e colocar a braçadeira ao nível do coração;
- Avaliar a pressão arterial nos dois braços para detetar possíveis diferenças, por vezes arroladas a doença vascular periférica e, optar pelo membro superior com o maior valor como referência;

- Avaliar a pressão arterial na posição de pé 1, 3 e 5 minutos após se levantar para excluir hipotensão ortostática (particularmente em idosos, diabéticos e com outras condições ou queixas suspeitas);
- Confirmar a frequência cardíaca por palpação do pulso após a avaliação da pressão arterial, na posição sentado.

Quando necessário, foi feita uma avaliação com MAPA de 24 horas, utilizando um aparelho de MAPA modelo Spacelabs 90207 (Issaquah, Washington, USA), também de acordo com as recomendações atuais.[64]

O exame eletrocardiográfico foi realizado conforme o protocolo institucional com um aparelho Page Writer TC 30 (Philips, Eindhoven, Netherlands).

A avaliação analítica incluiu hemograma com hematócrito, sódio, potássio e cálcio séricos, creatininemia, taxa de filtração glomerular (medida ou estimada [TFG]) ácido úrico, hemoglobina glicada, perfil lipídico após jejum de 12h (colesterol total, colesterol HDL [lipoproteína de elevada densidade], colesterol LDL [lipoproteína de baixa densidade] e triglicéridos), péptido natriurético tipo B, exame sumário de urina e microalbuminúria. Foram ainda consultados os resultados dos exames anteriores.

Os participantes foram sistematicamente avaliados por cardiografia de impedância e ecocardiografia, com um intervalo máximo de 8 dias entre as avaliações, para obter os parâmetros usados nos estudos de validação e concordância. Para garantir que ambos exames eram realizados em condições semelhantes, avaliações com variação superior a 10% na pressão arterial ou superior a 5% na frequência cardíaca, não foram consideradas. Estes doentes repetiram, quando foi possível, um dos exames dentro do intervalo de tempo considerado. No caso de persistirem variações superiores às definidas, foram excluídos do estudo.

### 3.3.2 Ecocardiografia transtorácica

A avaliação por ecocardiograma transtorácico foi realizada com aparelhos Vivid E9 e S5 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) por cardiologistas experien-

tes. Os exames foram realizados nos laboratórios de ecocardiografia do Hospital de Santa Marta (Centro Hospitalar Lisboa Central - EPE) e do Hospital Pulido Valente (Centro Hospitalar Lisboa Norte - EPE). Para garantir a uniformidade e precisão da avaliação, todos os exames foram revistos por um cardiologista independente com experiência na técnica.

Para definir e classificar a disfunção diastólica, foram registados o índice de volume da aurícula esquerda, as velocidades E, A, e' septal, e' lateral, tempo de desaceleração, tempo de relaxamento isovolumétrico, velocidade auricular reversa (Ar) e a variação da razão E/A com a manobra de Valsava (os dois últimos parâmetros foram apenas avaliados quando se conseguiu a colaboração dos doentes e as imagens obtidas apresentaram a qualidade necessária para análise), de acordo com as recomendações de 2009 da Sociedade Europeia de Imagiologia Cardiovascular (Figura 1.4).[60]

A geometria do ventrículo esquerdo foi definida com base em medições ecocardiográficas, realizadas em modo M, conforme as recomendações internacionais (Figura 3.1).[236]

O débito cardíaco foi calculado com base na medição da integral da velocidade do fluxo medida sobre a válvula aórtica (medida a partir de uma visão apical de quatro câmaras com correção angular, se necessário) multiplicada pela área da válvula aórtica: débito cardíaco = área da válvula aórtica  $\times$  integral velocidade do fluxo  $\times$  frequência cardíaca. O diâmetro da válvula aórtica foi determinado por medidas triplicadas do diâmetro interno dos pontos de articulação da válvula aórtica: área da válvula aórtica =  $(0,5 \times \text{diâmetro})^2 \times 3,14$ .[106]

O tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (ms) foi medido como a duração do fluxo usando o Doppler de onda pulsada com volume de amostra no fluxo de saída do ventrículo esquerdo logo abaixo dos folhetos da válvula aórtica. O período pré-ejeção (ms) foi medido como o intervalo de tempo entre onda R no ECG e início do fluxo do trato de saída do ventrículo esquerdo. O rácio de tempo sistólico (período pré-ejeção / tempo de ejeção do ventrículo esquerdo) também foi obtido.[238]

ERP	> 0,42	Remodelling concêntrico	Hipertrofia concêntrica
	≤ 0,42	Geometria normal	Hipertrofia excêntrica
		IMVE (g/m <sup>2</sup> )	
		≤ 95 (mulheres)	> 95 (mulheres)
		≤ 115 (homens)	> 115 (homens)

Figura 3.1: Padrões de geometria do ventrículo esquerdo, adaptado de Ganau e colaboradores.[237]

ERP, espessura relativa da parede; IMVE, índice massa ventrículo esquerdo.

### 3.3.3 Cardiografia de impedância

As avaliações por cardiografia de impedância foram realizadas no Núcleo de Investigação Arterial do Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE, por um técnico de Cardiopneumologia com um monitor contínuo de débito cardíaco Niccomo (Medis, GmbH, Ilmenau, Germany). Este equipamento utiliza a técnica dos quatro elétrodos representada na Figura 1.6.

O exame foi realizado conforme o protocolo do Núcleo (Anexo G). De acordo com este, os doentes devem-se apresentar em jejum (mínimo de 6 horas), sem, no entanto, omitir a sua medicação anti-hipertensora habitual. A avaliação é realizada em quatro fases:

1. Fase de estabilização (a  $0^\circ$ ) – estabilização dos parâmetros hemodinâmicos basais do doente, registo contínuo de 10 minutos;
2. Fase de avaliação em posição supina (a  $0^\circ$ ) – avaliação dos parâmetros em posição supina, registo contínuo de 10 minutos;
3. Fase de avaliação em posição ortostática (a  $70^\circ$ ) – utilizando a mesa inclinada (*tilt test table*), registo contínuo de 10 minutos;
4. Fase de recuperação (a  $0^\circ$ ) – retorno à posição supina até atingir valores hemodinâmicos basais, registo contínuo (duração não inferior a 10 minutos).

A avaliação é interrompida na presença de síncope ou lipotimia, tonturas, náusea ou mal-estar associado a hipotensão e/ou bradicardia mal tolerada; dor/desconforto precordial; alterações no segmento ST na monitorização eletrocardiográfica; pressão arterial sistólica  $> 210$  mmHg; reposta taquicardica ao ortostatismo mal tolerada; desejo expresso do doente. A Tabela 5 apresenta os parâmetros avaliados por este exame.

As medições são realizadas com auxílio do programa fornecido pelo fabricante do dispositivo de cardiografia de impedância para tratamento e análise do exame. As medições são realizadas imediatamente antes da passagem a ortostatismo (no

final da fase de medição em posição supina, fase 2) e no final da fase de avaliação em posição ortostática, fase 3. O ponto em que é feita esta análise é definido sob visualização direta do segmento escolhido e deve estar livre de artefactos de movimento ou disritmias.

### 3.3.4 Critérios de valorização de variáveis clínicas e laboratoriais

- Tempo de duração conhecida da hipertensão arterial: período, em meses, desde o diagnóstico de hipertensão arterial até ao dia em que foi incluído no estudo;
- Pressão arterial não controlada: quando a pressão arterial sistólica e/ou diastólica em ambulatório e no consultório foi superior a 140/90 mmHg;
- Obesidade: quando o índice de massa corporal era superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ ;[234]
- Dislipidemia: se o doente estava medicado com fármacos anti-dislipidémicos ou se o colesterol total era superior a 240 mg/dL, o colesterol LDL superior a 160 mg/dl ou o colesterol HDL inferior a 35 mg/dL, ou os triglicéridos eram superiores a 200 mg/dL;[239]
- Diabetes: se o doente tomava antidiabéticos orais e/ou insulina, tinha história antecedentes clínicos de diabetes ou tinha uma glicemia em jejum superior ou igual a 126 mg/dL ou uma HbA1c superior ou igual a 6,5%;[240]
- Doença renal crónica: quando houvesse uma taxa de filtração glomerular diminuída, inferior a  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  durante pelo menos 3 meses e/ou presença de microalbuminúria com rácio albumina/creatinina  $> 30 \text{ mg/g}$  [ $>3 \text{ mg/mmol}$ ] durante, pelo menos, três meses;[241]
- Hiperuricemia: se o doente tinha história pessoal de gota, se estava medicado com inibidor da xantina oxidase ou se tinha um valor de ácido úrico sérico superior a 6 mg/dL;[242]
- Anemia: quando a hemoglobina era menor que 12 g/dL nas mulheres ou menor que 13 g/dL nos homens;[243]

- Síndrome de hipopneia-apneia do sono: se o doente tinha antecedentes do diagnóstico, tratado ou não, registo poligráfico do sono noturno compatível ou realizasse ventilação com ventilação positiva contínua (CPAP) noturna nesse contexto;
- Hábitos tabágicos: se o doente mantinha hábitos tabágicos ou se tinha cessado hábitos à menos de dois anos;[244]
- Hábitos alcoólicos: se o doente consumia mais de 7 bebidas por semana nas mulheres ou nos homens com mais de 65 anos de idade, ou mais de 13 bebidas por semana nos homens com menos de 65 anos, ou se abandonou o consumo há menos de 1 ano.[245] De notar que uma unidade de bebida padrão – forma simplificada de medir o volume de álcool puro numa bebida alcoólica – corresponde, aproximadamente, a 10-12 gramas de álcool por copo.

### 3.3.5 Análise estatística

#### Descrição da amostra e variáveis avaliadas

As variáveis clínicas e demográficas dos participantes, assim como as medições e cálculos obtido pelos exames de diagnóstico utilizados, foram descritos com os parâmetros estatísticos apropriados à sua natureza e distribuição.

As variáveis categóricas foram descritas com frequências e percentagens. Após avaliar a normalidade das distribuições das variáveis contínuas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e análise dos histogramas, as variáveis que apresentaram distribuição normal foram descritas com média e desvio padrão e as variáveis sem distribuição normal foram descritas com mediana e amplitude interquartil (percentil 25,  $P_{25}$  – percentil 75,  $P_{75}$ ) ou amplitude (mínimo – máximo).



## Diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com cardiografia de impedância

As medidas estimadas de eficácia e efetividade são o valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade da presença da onda D, dos valores do período de pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, rácio de tempo sistólico e conteúdo de fluido torácico obtidos por cardiografia de impedância com o objetivo de detetar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Para comparar os parâmetros obtidos por cardiografia de impedância entre doentes com e sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney (variáveis contínuas com distribuição não normal).

Os pontos de corte foram determinados para os parâmetros período de pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e rácio de tempo sistólico usando a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Os pontos de corte foram definidos tendo em conta a capacidade de diagnóstico de disfunção diastólica para fins de rastreio, portanto, considerando-se necessária uma alta sensibilidade que definimos como superior a 90%.

A área sob a curva (AUC) foi estimada e calcularam-se os intervalos de confiança de 95% usando o método binomial de intervalo de confiança exata.[246] Os parâmetros de cardiografia de impedância dicotomizados pelos pontos de corte obtidos foram utilizados para estimar as medidas de desempenho do teste (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, bem como taxas de falsos positivos e falsos negativos).

O nível de significância  $\alpha = 0,05$  foi considerado ao longo de toda a análise.

### Concordância entre as avaliações obtidas por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica

Inicialmente, optámos por avaliar a intensidade da relação entre as medições calculando o coeficiente de correlação de Spearman (variáveis contínuas com distribuição não normal) e avaliando-o graficamente. A intensidade da correlação foi interpretada de acordo com o método de Hinkle (Tabela 3.1).[247]

Tabela 3.1: Interpretação do valor do coeficiente de correlação.

Grau de correlação	Interpretação
0,90 a 1,00 (−0,90 a −1,00)	Correlação positiva (negativa) muito elevada
0,70 a 0,90 (−0,70 a −0,90)	Correlação positiva (negativa) elevada
0,50 a 0,70 (−0,50 a −0,70)	Correlação positiva (negativa) moderada
0,30 a 0,50 (−0,30 a −0,50)	Correlação positiva (negativa) baixa
0,00 a 0,30 (−0,00 a −0,30)	Correlação insignificante

Posteriormente, para verificar a concordância entre a cardiografia de impedância (tanto em posição supina e ortostática) e a ecocardiografia transtorácica para medição do débito cardíaco, índice cardíaco, período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e rácio do tempo sistólico, utilizou-se o método de Bland-Altman.[248]

A significância estatística da relação entre os valores obtidos por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica foi avaliada através de modelos lineares generalizados de efeitos mistos.

Em toda a avaliação estatística considerámos existir significância se pudessemos rejeitar a hipótese nula para valores  $p$  inferiores a 0,05.

## Fatores determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos

A dimensão da amostra que possuíamos permitiu a análise multivariável dos fatores determinantes para a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com hipertensão arterial, realizada por modelos de regressão logística, de modo a procurar o modelo que melhor se ajustasse e descrevesse a relação de uma variável dependente (neste caso, a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo) e um conjunto de variáveis independentes (denominadas covariáveis ou variáveis explicativas).

Na construção do modelo, devido à presença de um número de covariáveis bastante mais elevado do que aquele que seria razoável incluir no modelo, houve necessidade de selecionar as variáveis. Começámos por realizar uma análise univariável e as diferenças entre os doentes com e sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foram analisadas com o teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas não normais), teste t-Student (variáveis com distribuição normal) e teste qui-quadrado (variáveis categóricas).

Após análise univariável, foram selecionadas as variáveis para a análise multivariável. Para tal, utilizámos as variáveis associadas a disfunção diastólica com  $p < 0,25$  na análise univariável. O uso do valor 0,25 como nível de significância adequado para o critério de seleção das variáveis candidatas ao modelo baseou-se nos trabalhos de Bendel e Afifi, segundo os quais os níveis de significância habituais (0,05) falham na identificação de variáveis reconhecidas como importantes.[249]

Definido o conjunto de variáveis candidatas ao modelo multivariável, procedemos à sua construção utilizando o método gradativo (*stepwise*) com seleção progressiva e teste de eliminação regressiva. Considerámos como níveis de significância para inclusão de variáveis no modelo um valor de  $p = 0,10$  e para eliminação de variáveis um valor de  $p = 0,15$ . Depois de selecionadas as variáveis a incluir no modelo multivariado, examinámos a estatística de Wald para verificar a “importância” de cada variável.

A capacidade discriminativa do modelo para identificar os doentes com hipertensão arterial e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pelo valor da área sob a curva dada pela curva ROC.

Em toda a avaliação estatística considerámos existir significância se pudessemos rejeitar a hipótese nula para valores  $p$  inferiores a 0,05.

### **Programas estatísticos**

A base de dados foi contruída utilizando o programa Microsoft Excel para Mac, versão 15.33 (Microsoft, Microsoft Excel, Redmond, Washington, USA: Microsoft, 2016; Computer Software).

Os programas informáticos utilizados para análise estatística foram:

- O software OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão 3.01; [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), atualizado em 2013/04/06) foi utilizada para cálculo do tamanho da amostra;
- O programa SPSS 22.0 (SPSS for Windows, Rel. 22.0.1. 2013. SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para a realização dos testes de normalidade, análise descritiva, análise univariável e multivariável;
- O programa MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016) foi utilizado para definição e interpretação das curvas ROC;
- O programa Stata 11.0 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.) foi utilizado na análise Bland-Altman e nos modelos lineares generalizados de efeitos mistos.

## **3.4 Aprovações institucionais**

### **Comissão Nacional de Proteção de Dados**

A comissão nacional de proteção de dados aprovou este estudo (número de aprovação 201/2014, Anexo H).

### **Comissão de Ética**

O presente trabalho foi aprovado pelas Comissões de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa (número de aprovação 13/2013/CEFCM, Anexo I) e do Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE (número de aprovação 166/2014, Anexo J).

### **Centro Hospitalar de Lisboa Central – EPE**

Este estudo foi aprovado pela administração do Centro Hospitalar Lisboa Central – EPE (número de aprovação 166/2014, Anexo K).

### **Administração Central do Sistema de Saúde**

Nos termos do artigo 12.º da Portaria n.º 172/2008, de 15 de Fevereiro, após análise dos projetos candidatos, foi-me concedida a atribuição da qualidade de interno doutorando pela Administração Central do Sistema de Saúde - Anexo L.

### **ClinicalTrials.gov**

Este estudo faz parte do projeto de investigação registado no ClinicalTrials.gov com o nome IMPEDDANS (*Impedance Cardiography in the Evaluation of Diastolic Dysfunction in Arterial Hypertension*) com o identificador NCT03209141.



# Capítulo 4

## Resultados

### 4.1 Descrição geral da amostra

Durante o período compreendido entre 2 de Janeiro de 2015 e 15 de Julho de 2017 foram recrutados 167 doentes.

Dos doentes recrutados tivemos necessidade de excluir dez pelas seguintes razões:

- Três doentes (nº 5, 89 e 132) foram excluídos por apresentarem episódios sincopais durante a realização da cardiografia de impedância;
- Três doentes (nº 2, 32 e 55) abandonaram o estudo sem realizar os exames;
- Três doentes (nº 76, 98, 140) foram excluídos, pela presença documentada de fibrilhação auricular paroxística durante a avaliação por cardiografia de impedância;
- Um doente (nº 22) por defeito do septo auricular no ecocardiograma trans-torácico.

Dos 157 doentes incluídos, 102 (65%) apresentaram disfunção diastólica do

ventrículo esquerdo, diagnosticada por ecocardiograma transtorácico. A Tabela 4.1 apresenta as principais características demográficas e clínicas dos doentes incluídos.

Após caracterização da amostra selecionada apresentamos os resultados pela seguinte ordem:

- Avaliação da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo;
- Concordância entre os parâmetros avaliados por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica;
- Fatores determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos.



Tabela 4.1: Principais características da amostra efetiva (n = 157).

Sexo masculino, <i>n</i> (%)	88 (56,1%)
Idade média (DP)	63 anos (10 anos)
Raça caucasiana, <i>n</i> (%)	142 (90,4%)
Duração média da HTA (DP)	120 meses (104 meses)
HTA resistente, <i>n</i> (%)	117 (74,5%)
Número médio de fármacos AHT [min; max]	4 [1; 7]
Obesidade, <i>n</i> (%)	82 (52,2%)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	81 (51,6%)
Dislipidemia, <i>n</i> (%)	133 (84,7%)
DRC, <i>n</i> (%)	49 (31,2%)
AVC, <i>n</i> (%)	36 (22,9%)
DPOC, <i>n</i> (%)	20 (12,7%)
SAOS, <i>n</i> (%)	31 (19,7%)
Tabagismo, <i>n</i> (%)	34 (21,7%)
Alcoolismo, <i>n</i> (%)	16 (10,8%)

AHT, anti-hipertensores; AVC, acidente vascular cerebral; DP, desvio padrão; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; DRC, doença renal crónica; HTA, hipertensão arterial; max, máximo; min, mínimo; SAOS, síndrome da apneia obstrutiva do sono.

## 4.2 Avaliação da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Neste estudo, começámos por analisar os índices avaliados por cardiografia de impedância na posição supina. Nesta posição, os doentes com o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, avaliado por ecocardiografia transtorácica, apresentaram um período pré-ejeção e rácio de tempo sistólico significativamente menor do que os doentes sem disfunção diastólica. O tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e o conteúdo de fluido torácico foram superiores nos doentes com diagnóstico de disfunção diastólica, comparado com os hipertensos sem disfunção cardíaca, mas só o primeiro índice teve uma diferença significativa (Tabela 4.2 e Figura 4.1). A onda D foi identificada mais frequentemente nos doentes com disfunção diastólica e a sua presença foi também associada ao diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Foi avaliado o desempenho diagnóstico dos índices de cardiografia de impedância significativamente associados ao diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. A área sob a curva estimada para o período pré-ejeção foi 0,81 (IC 95% 0,74-0,87;  $p < 0,001$ ), para o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo 0,82 (IC 95% 0,75-0,87;  $p < 0,001$ ), para o rácio de tempo sistólico 0,97 (IC 95% 0,93-0,99;  $p < 0,001$ ) e para a presença da onda D, a área sob a curva foi 0,88 (IC 95% 0,82-0,93;  $p < 0,001$ ) (Figura 4.2).

A partir da análise das curvas ROC foram definidos como pontos de corte para o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo: período pré-ejeção  $\leq 104$  ms, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 320$  ms, rácio de tempo sistólico  $\leq 0,31$ . A Tabela 4.3 apresenta os resultados do diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com a avaliação por cardiografia de impedância das variáveis período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, rácio de tempo sistólico e onda D.

A utilização do rácio de tempo sistólico para o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo resultou em 6 classificações incorretas: um caso

falso-negativo e cinco casos falso-positivos. O único caso falso-negativo corresponde a um rácio de tempo sistólico de 0,32, que é apenas ligeiramente acima do ponto de corte de 0,31. Não foram encontradas características demográficas, clínicas ou hemodinâmicas que diferenciasssem os casos de classificação incorreta da restante amostra.

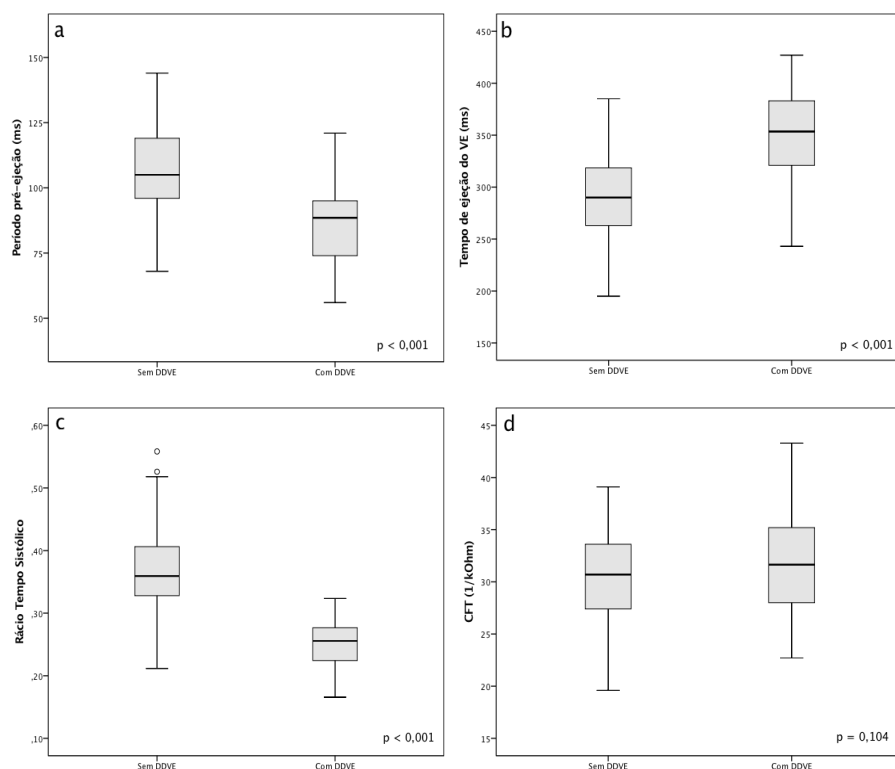


Figura 4.1: Distribuição dos valores de a) período pré-ejeção, b) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), c) rácio de tempo sistólico d) conteúdo de fluido torácico (CFT) avaliados por cardiografia de impedância na posição supina, de acordo com o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) por ecocardiografia transtorácica. Comparação realizada com o teste de Mann-Whitney.

Tabela 4.2: Distribuição dos valores das medições obtidas por cardiografia de impedância na posição supina dos índices selecionados para o rastreio da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ( $n = 157$ ). Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas (distribuição não normal) e teste Qui-quadrado para a variável categórica onda D.

Índices	Sem DDVE ( $n = 55$ )	Com DDVE ( $n = 102$ )	$p$
PPE (ms), mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	105 (96; 120)	88 (74; 95)	< 0,001
TEVE (ms), mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	290 (262; 320)	353 (320; 383)	< 0,001
RTS, mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	0,36 (0,32; 0,41)	0,26 (0,22; 0,28)	< 0,001
CFT (1/kOhm), mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	30,7 (27,4; 34,0)	31,6 (27,9; 35,2)	0,104
Onda D, $n$ (%)	2 (1,9)	81 (79,4)	< 0,001

CFT, conteúdo de fluido torácico; DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; PPE, período pré-ejeção; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; RTS, rácio de tempo sistólico.

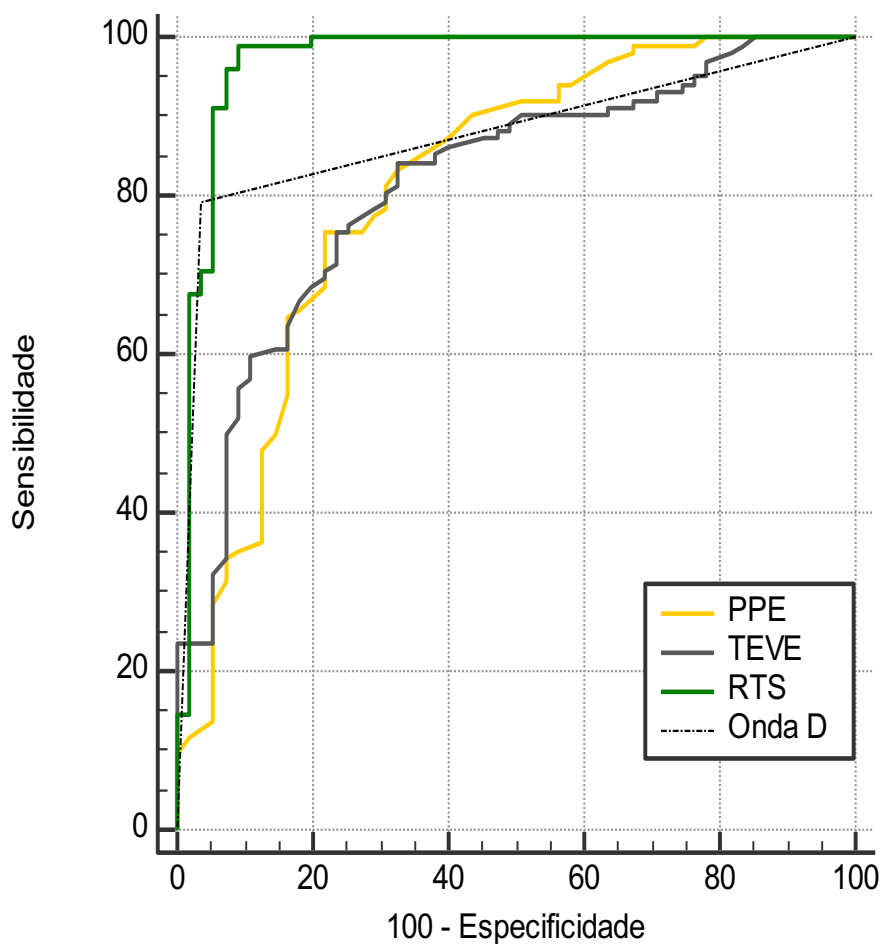


Figura 4.2: Capacidade discriminativa dos índices período pré-ejeção (PPE), tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), rácio de tempo sistólico (RTS) e onda D (obtidos por cardiografia de impedância em posição supina) para identificar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com hipertensão arterial, determinada pelas áreas sob as curvas (AUC) e curvas ROC. AUC RTS = 0,97; AUC PPE = 0,81; AUC TEVE = 0,82; AUC Onda D = 0,88.

Tabela 4.3: Desempenho diagnóstico dos índices calculados através da cardiografia de impedância na posição supina para a identificação de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, de acordo com os pontos de corte definidos (n = 157).

Índices e pontos de corte	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade % [IC 95%]	Especificidade % [IC 95%]	VPP % [IC 95%]	VPN % [IC 95%]
$PPE \leq 104 \text{ ms}$	92	24	31	10	90,2 [82,7; 95,2]	56,4 [42,3; 69,7]	79,3 [73,8; 83,9]	75,6 [62,2; 85,4]
$TEVE \geq 290 \text{ ms}$	92	28	27	10	90,2 [82,7; 95,2]	49,1 [35,4; 62,9]	76,6 [71,6; 81,1]	72,9 [58,6; 83,8]
$RTS \leq 0,31 \text{ ms}$	101	5	50	1	99,0 [94,7; 99,9]	90,9 [80,0; 96,9]	95,3 [89,8; 97,9]	98,0 [87,7; 99,7]
Presença da onda D	81	2	53	21	79,4 [70,3; 86,8]	96,4 [87,5; 99,6]	97,6 [91,2; 99,4]	71,6 [63,2; 78,8]

DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; FN, diagnóstico falso-negativo; FP, diagnóstico falso-positivo; IC, intervalo de confiança; PPE, período pré-ejeção; RTS, rácio de tempo sistólico; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

Numa segunda fase analisámos os índices avaliados por cardiografia de impedância na posição ortostática. Nesta posição, os doentes com o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo também apresentaram um período pré-ejeção e rácio de tempo sistólico significativamente menores do que os doentes sem disfunção diastólica e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo foi significativamente superior nestes doentes. A onda D só foi identificada em 28 ocasiões e, na grande maioria dos casos, surgiu associada a disfunção diastólica. Tal como na posição supina, o conteúdo de fluido torácico foi superior nos doentes com disfunção diastólica, mas sem alcançar significado estatístico (Tabela 4.4 e Figura 4.3). A onda D foi identificada mais frequentemente nos doentes com disfunção diastólica e a sua presença foi também associada ao diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

De seguida avaliámos o desempenho diagnóstico dos índices de cardiografia de impedância significativamente associados ao diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo tendo verificado que este era claramente inferior em relação aos parâmetros em posição supina. A área sob a curva estimada para o período pré-ejeção foi 0,63 (IC 95% 0,54-0,69;  $p = 0,008$ ), para o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo 0,69 (IC 95% 0,61-0,76;  $p < 0,001$ ), para o rácio de tempo sistólico 0,71 (IC 95% 0,63-0,78;  $p < 0,001$ ) e para a presença da onda D, a área sob a curva foi 0,61 (IC 95% 0,53-0,69;  $p < 0,001$ ) (Figura 4.4).

A partir da análise das curvas ROC, foram definidos os seguintes pontos de corte para o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na posição ortostática: período pré-ejeção  $\leq 142$  ms, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 255$  ms, rácio de tempo sistólico  $\leq 0,47$ . A Tabela 4.5 apresenta os resultados do diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com a avaliação por cardiografia de impedância na posição ortostática das variáveis período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, rácio de tempo sistólico e onda D.

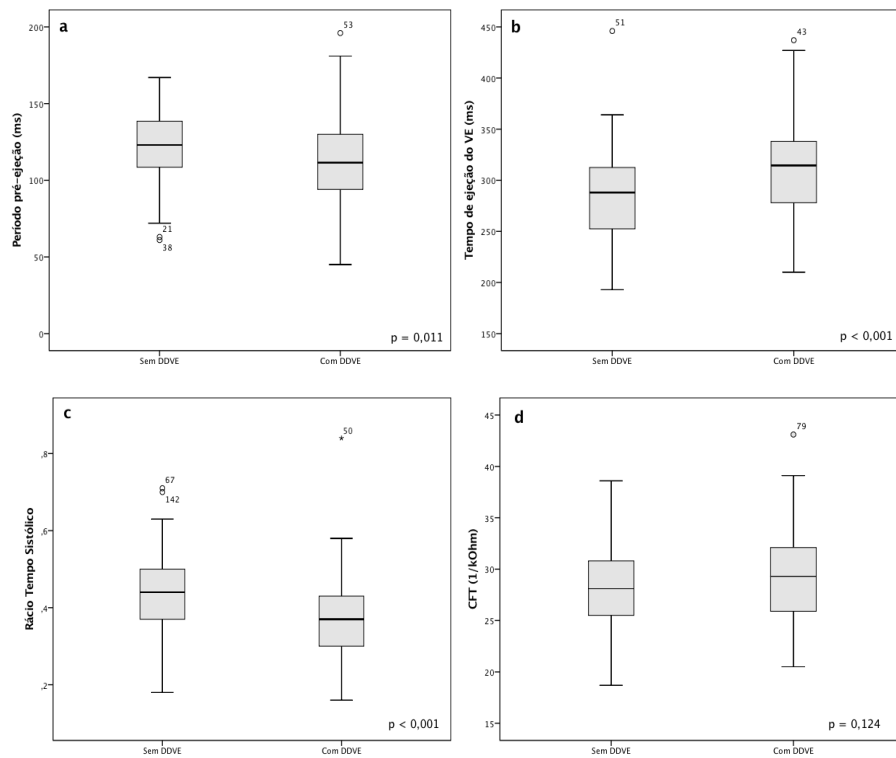


Figura 4.3: Distribuição dos valores de a) período pré-ejeção, b) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), c) rácio de tempo sistólico d) conteúdo de fluido torácico (CFT) avaliados por cardiografia de impedância na posição ortostática, de acordo com o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) por ecocardiografia transtorácica. Comparação realizada com o teste de Mann-Whitney.



Tabela 4.4: Distribuição dos valores das medições obtidas por cardiografia de impedância na posição ortostática dos índices selecionados para o rastreo da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ( $n = 157$ ). Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas (distribuição não normal) e teste Qui-quadrado para a variável categórica Onda D.

Índices	Sem DDVE ( $n = 55$ )	Com DDVE ( $n = 102$ )	$p$
PPE (ms), mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	123 (108; 139)	112 (94; 130)	0,011
TEVE (ms), mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	288 (252; 313)	314 (277; 340)	< 0,001
RTS, mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	0,44 (0,37; 0,50)	0,37 (0,30; 0,43)	< 0,001
CFT (1/kOhm), mediana ( $P_{25}; P_{75}$ )	28,1 (25,2; 31,0)	29,3 (25,9; 32,2)	0,124
Onda D, $n$ (%)	2 (1,9)	26 (25,5)	0,001

CFT, conteúdo de fluido torácico; DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; PPE, período pré-ejeção; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; RTS, rácio de tempo sistólico.

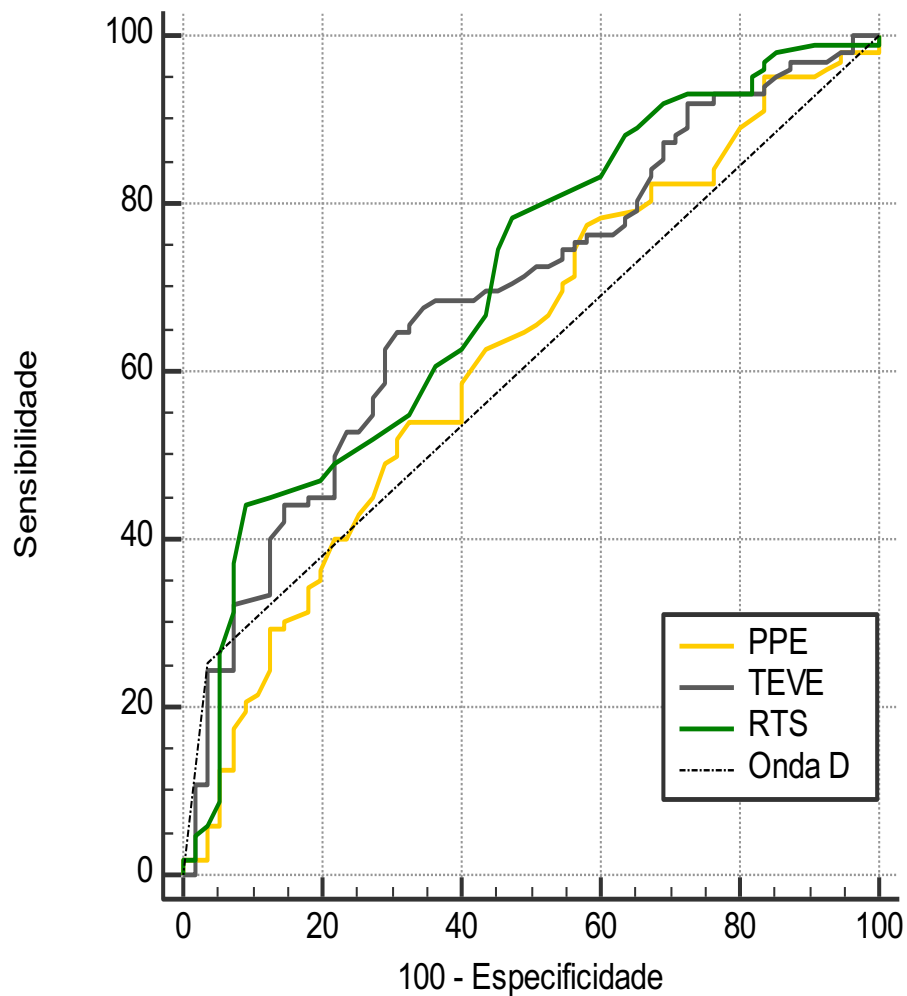


Figura 4.4: Capacidade discriminativa dos índices período pré-ejeção (PPE), tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), rácio de tempo sistólico (RTS) e onda D (obtidos por cardiografia de impedância em posição ortostática) para identificar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com hipertensão arterial, determinada pelas áreas sob as curvas (AUC) e curvas ROC. AUC RTS = 0,71; AUC PPE = 0,62; AUC TEVE = 0,69; AUC Onda D = 0,61.

Tabela 4.5: Desempenho diagnóstico dos índices calculados através da cardiografia de impedância na posição ortostática para a identificação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, conforme os pontos de corte definidos (n = 157).

Índices e pontos de corte	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade % [IC 95%]	Especificidade % [IC 95%]	VPP % [IC 95%]	VPN % (IC 95%)
$PPE \leq 143\text{ms}$	93	46	9	9	91,2 (83,9; 95,9)	16,4 (7,8-28,8)	66,9 (63,9; 69,8)	50,0 (20,7; 70,4)
$TEVE \geq 253\text{ms}$	92	41	14	10	90,2 (82,7; 95,2)	25,5 (14,7; 39,0)	69,2 (65,5; 72,6)	58,3 (39,9; 74,6)
$RTS \leq 0,48\text{ms}$	94	38	17	8	92,2 (85,1; 96,6)	30,9 (19,1; 44,8)	71,2 (67,3; 74,9)	68,0 (49,5; 82,2)
Presença da onda D	26	2	53	76	25,5 (17,4; 35,1)	96,4 (87,5; 99,6)	92,9 (76,2; 98,1)	41,1 (38,1; 44,1)

DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; FN, diagnóstico falso-negativo; FP, diagnóstico falso-positivo; IC, intervalo de confiança; PPE, período pré-ejeção; RTS, rácio de tempo sistólico; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

### 4.3 Concordância entre as avaliações obtidas por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica

Pretendemos neste estudo avaliar a concordância entre os índices avaliados por cardiografia de impedância e ecocardiografia e a sua variabilidade com a mudança de posição corporal. Seleccionámos para análise, os índices utilizados no rastreio de disfunção diastólica com a cardiografia de impedância passíveis de ser avaliados por ambos os métodos – período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e rácio de tempo sistólico –, aos quais adicionámos o débito cardíaco e índice cardíaco pela sua utilidade na avaliação de doentes hipertensos em ambulatório.

Com o intuito de comparar as avaliações realizadas pelos dois métodos, começámos por avaliar a correlação entre os valores obtidos pela cardiografia de impedância (tanto em posição supina como ortostática) e os valores obtidos no ecocardiograma transtorácico. A Tabela 4.6 apresenta os valores registados pelos dois métodos e a sua correlação. A tradução gráfica desta análise é apresentada nas Figuras 4.5a-e e 4.6a-e.

Após análise das correlações, realizámos o estudo de concordância entre os dois métodos diferentes (para a posição supina e ortostática). A análise de Bland-Altman que mostrou uma boa concordância entre os valores dos parâmetros obtidos por ecocardiograma transtorácico e cardiografia de impedância na posição supina (Figura 4.7a-e):

- O débito cardíaco teve uma diferença média de 0,006 mL/min, com limites de concordância entre -0,120 e 0,133 mL/min;
- O índice cardíaco apresentou uma diferença média de 0,016 mL/min/m<sup>2</sup>, com limites de concordância entre -0,471 e 0,504 mL/min/m<sup>2</sup>;

Tabela 4.6: Valores do débito cardíaco, índice cardíaco, período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e rácio de tempo sistólico avaliados por cardiografia de impedância (em posição supina [s] e ortostática [o]) e por ecocardiografia transtorácica. As correlações foram calculadas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman ( $r$ ).

	CGI <sub>s</sub>	CGI <sub>o</sub>	ETT	Correlação ETT:CGI <sub>s</sub> ( $r$ )	Correlação ETT:CGI <sub>o</sub> ( $r$ )
DC (mL/min), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	5,2 (4,3; 6,0)	5,3 (4,5; 6,0)	5,2 (4,4; 6,0)	0,998	0,577
IC (mL/min/m <sup>2</sup> ), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	2,7 (2,4; 3,5)	2,8 (2,5; 3,1)	2,7 (2,4; 3,1)	0,996	0,437
PPE (ms), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	93 (79; 105)	117 (99; 133)	93 (79; 104)	0,991	0,533
TEVE (ms), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	332 (291; 369)	307 (268; 332)	330 (292; 369)	0,997	0,491
RTS, mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	0,28 (0,24; 0,33)	0,39 (0,32; 0,46)	0,28 (0,24; 0,33)	0,996	0,455

CGI, cardiografia de impedância; DC, débito cardíaco; ETT, ecocardiografia transtorácica; IC, índice cardíaco; PPE, período pré-ejeção; RTS, rácio de tempo sistólico; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

- O período de pré-ejeção teve uma diferença média de -0,216 ms, com limites de concordância entre -4,510 e 4,077 ms;
- O tempo de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou uma diferença média de -0,140 ms, com limites de concordância entre -6,573 e 6,293 ms;
- O rácio de tempo sistólico teve uma diferença de -0,00004, para limites de concordância entre -0,008 e 0,008.

A análise de Bland-Altman dos valores dos parâmetros obtidos por ecocardiograma transtorácico e cardiografia de impedância na posição ortostática (Figura 4.8a-e) mostraram uma boa concordância para:

- O débito cardíaco que apresentou diferença média de 0,028 mL/min, com limites de concordância entre -2,036 e 1,980 mL/min;
- O índice cardíaco que obteve diferença média de -0,012 mL/min/m<sup>2</sup>, com limites de concordância entre -1,063 e 1,039 mL/min/m<sup>2</sup>;

Os valores de concordância foram inferiores para os seguintes índices:

- O período pré-ejeção, com uma diferença média de -22,649 ms e limites de concordância entre -66,316 e 21,017 ms;
- O tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, que mostrou diferença média de 25,617 ms, com limites de concordância entre -73,194 e 124,429 ms;
- O rácio de tempo sistólico, com uma diferença média de -0,101 e limites de concordância entre -0,296 e 0,094.

A significância estatística da relação entre os valores obtidos por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica foi avaliada através da criação de modelos lineares generalizados de efeitos mistos.

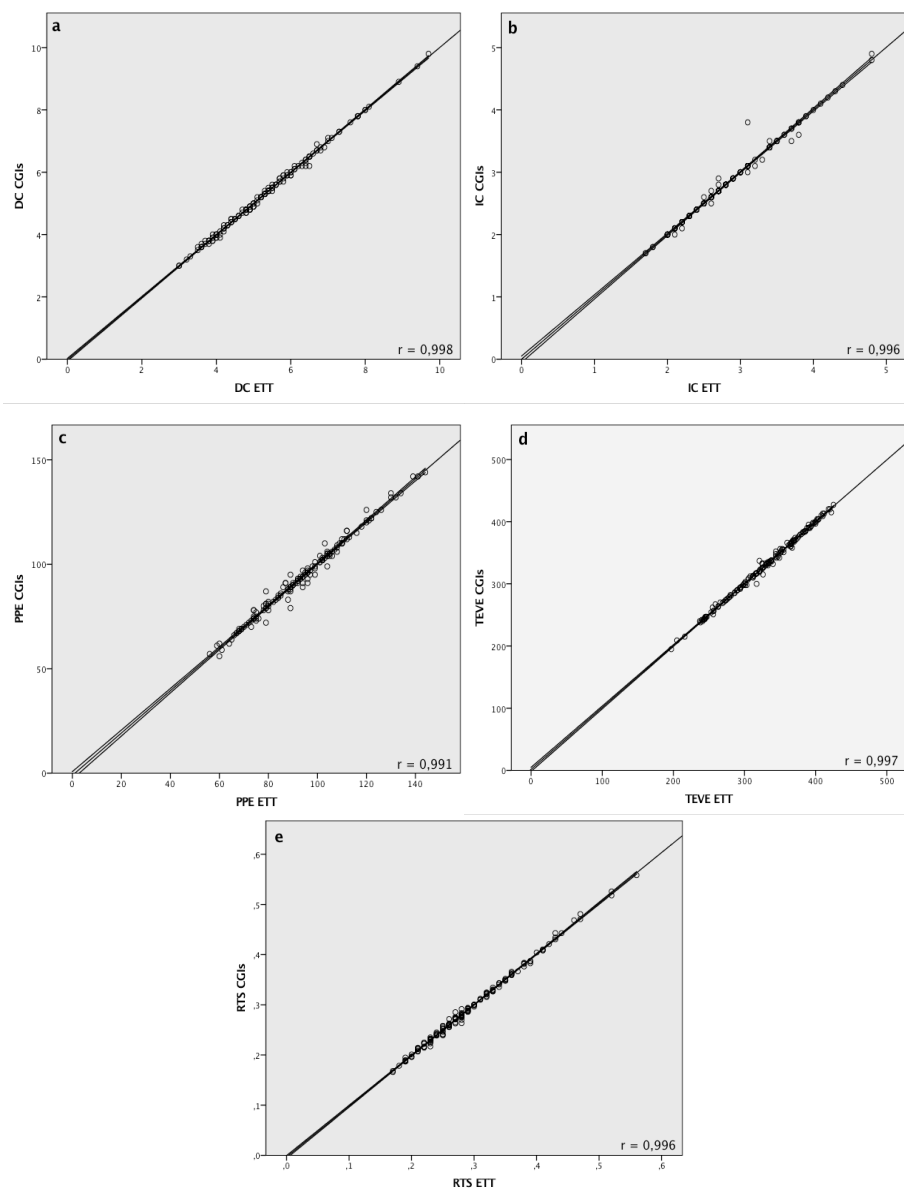


Figura 4.5: Gráfico de regressão dos índices usados para avaliar a função ventricular esquerda obtida por ecocardiografia transtorácica (ETT) e cardiografia de impedância na posição supina (CGI<sub>s</sub>). a) débito cardíaco (DC), b) índice cardíaco(IC), c) período pré-ejeção (PPE), d) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), e) rácio de tempo sistólico (RTS).

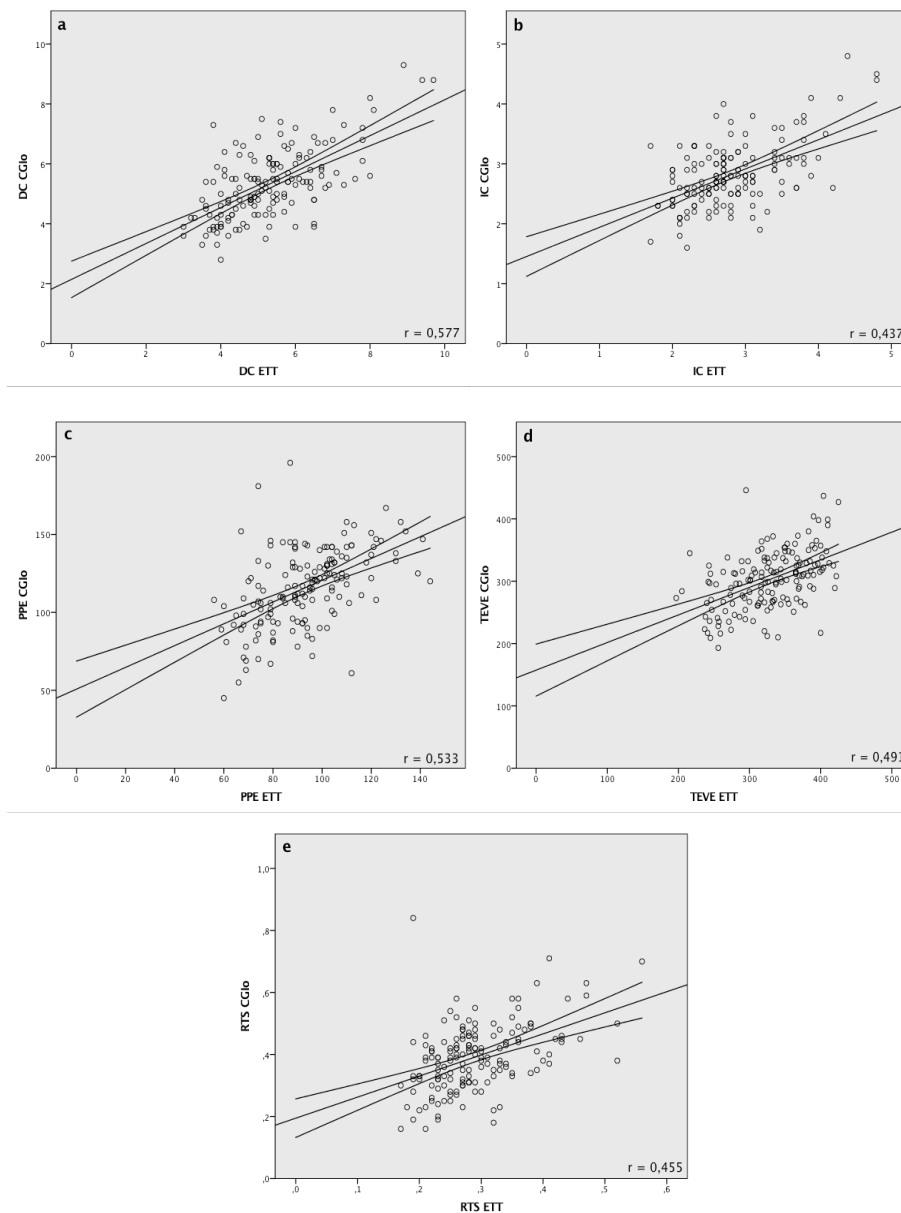


Figura 4.6: Gráfico de regressão dos índices usados para avaliar a função ventricular esquerda obtida por ecocardiografia transtorácica (ETT) e cardiografia de impedância na posição ortostática (CGI<sub>o</sub>). a) débito cardíaco (DC), b) índice cardíaco (IC), c) período pré-ejeção (PPE), d) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), e) rácio de tempo sistólico (RTS).



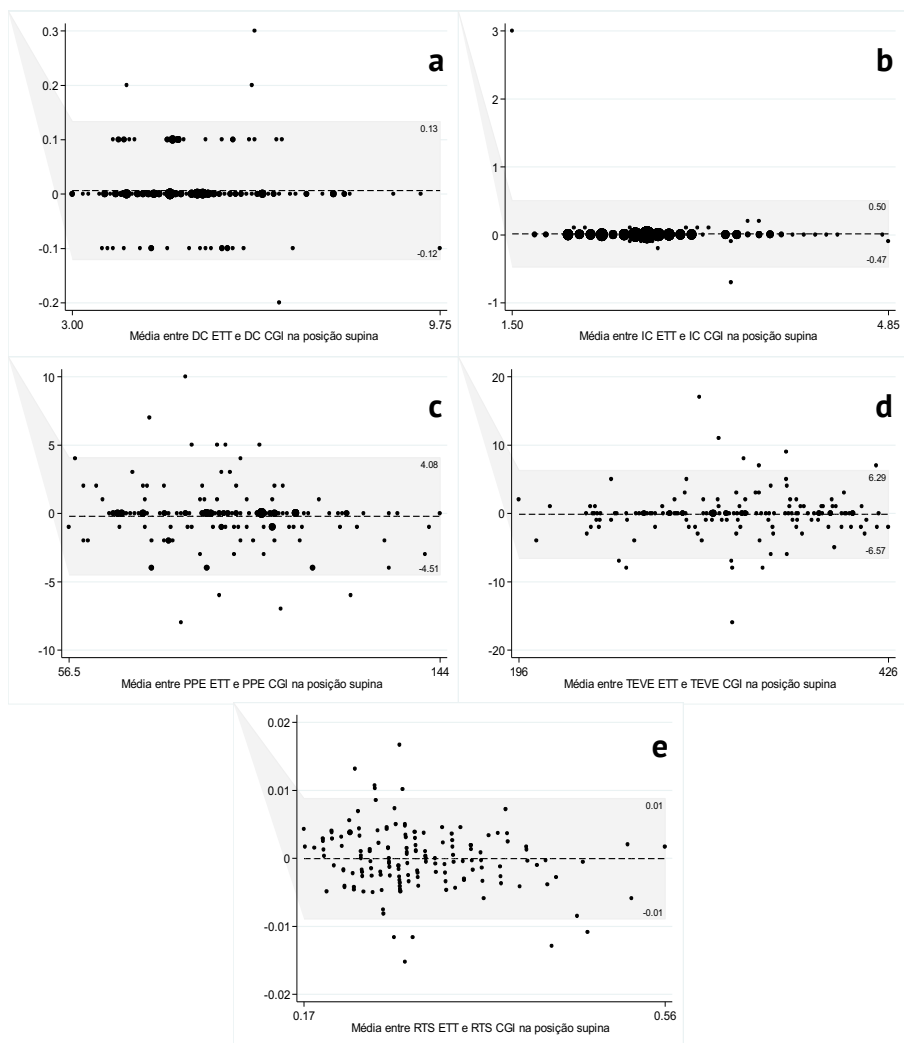


Figura 4.7: Concordância entre os índices usados para avaliar a função ventricular esquerda obtida por ecocardiografia transtorácica (ETT) e por cardiografia de impedância na posição supina (CGI<sub>s</sub>). a) débito cardíaco (DC), b) índice cardíaco (IC), c) período pré-ejeção (PPE), d) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), e) rácio de tempo sistólico (RTS).

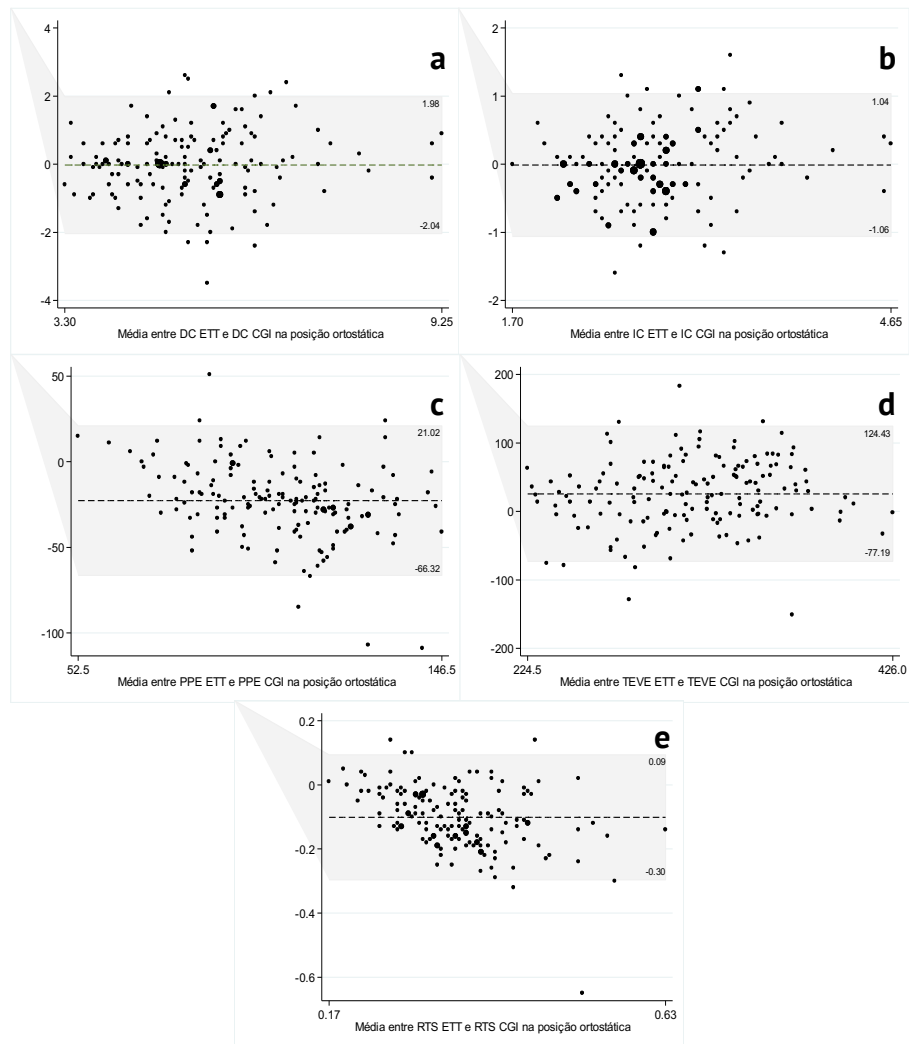


Figura 4.8: Concordância entre os índices usados para avaliar a função ventricular esquerda obtida por ecocardiografia transtorácica (ETT) e por cardiografia de impedância na posição ortostática ( $CGI_o$ ). a) débito cardíaco (DC), b) índice cardíaco (IC), c) período pré-ejeção (PPE), d) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), e) rácio de tempo sistólico (RTS).

Tabela 4.7: Relação entre os valores dos parâmetros usados na avaliação da função ventricular esquerda obtidos por cardiografia de impedância (na posição supina [s] e ortostática [o]) e ecocardiografia transtorácica avaliada por modelos lineares generalizados de efeitos mistos. Considerou-se a ecocardiografia transtorácica a categoria de referência.

Parâmetro	Coeficiente estimado [IC 95%]	p	Coeficiente estimado [IC 95%]	p
	CGI <sub>s</sub>		CGI <sub>o</sub>	
DC	-0,01 [-0,016; 0,004]	0,216	0,03 [-0,132; 0,188]	0,731
IC	-0,02 [-0,055; 0,022]	0,403	0,12 [-0,072; 0,096]	0,777
PPE	0,22 [-0,125; 0,558]	0,214	22,65 [19,176; 26,124]	<0,001
TEVE	0,14 [-0,371; 0,651]	0,592	-25,62 [-33,479; -17,757]	<0,001
RTS	0,00 [-0,001; 0,001]	0,890	0,10 [-0,086; 0,117]	<0,001

CGI, cardiografia de impedância; DC, débito cardíaco; IC, índice cardíaco; PPE, período pré-ejeção; RTS, rácio de tempo sistólico; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

Não foi identificada uma diferença significativa em nenhum dos parâmetros, considerando a cardiografia de impedância realizada na posição supina ( $p = 0,214$  a  $0,890$ ). Na posição ortostática, não foi encontrada uma diferença significativa para o débito cardíaco e o índice cardíaco ( $p = 0,731$  e  $p = 0,777$ , respetivamente), mas foi identificada uma diferença significativa para o período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e ratio de tempo sistólico ( $p < 0,001$ , para todos) (Tabela 4.7).

Para estudar a variabilidade das avaliações com a posição postural completámos este estudo com a análise da correlação e análise Bland-Altman entre os índices da cardiografia de impedância obtidos na posição supina e ortostática. A Tabela 4.8 apresenta os valores obtidos pela cardiografia de impedância na

Tabela 4.8: Valores do débito cardíaco, índice cardíaco, período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e rácio de tempo sistólico avaliados por cardiografia de impedância (em posição supina [s] e ortostática [o]) e por ecocardiografia transtorácica. As correlações foram calculadas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman (r).

	CGI <sub>s</sub>	CGI <sub>o</sub>	Correlação CGI <sub>s</sub> : CGI <sub>o</sub> (r)
DC (mL/min), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	5,2 (4,3; 6,0)	5,3 (4,5; 6,0)	0,580
IC (mL/min/m <sup>2</sup> ), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	2,7 (2,4; 3,5)	2,8 (2,5; 3,1)	0,448
PPE (ms), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	93 (79; 105)	117 (99; 133)	0,539
TEVE (ms), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	332 (291; 369)	307 (268; 332)	0,492
RTS, mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	0,28 (0,24; 0,33)	0,39 (0,32; 0,46)	0,459

CGI, cardiografia de impedância; DC, débito cardíaco; ETT, ecocardiografia transtorácica; IC, índice cardíaco; PPE, período pré-ejeção; RTS, rácio de tempo sistólico; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

posição supina e ortostática e a sua correlação. A Figura 4.9a-e apresenta a tradução gráfica das correlações encontradas.

A análise de Bland-Altman dos valores dos parâmetros obtidos por cardiografia de impedância na posição supina e ortostática (Figura 4.10a-e) mostrou uma boa concordância para:

- O débito cardíaco, com uma diferença média de -0,034 mL/min e limites de concordância entre -2,033 e 1,964 mL/min;
- O índice cardíaco, com uma diferença média de -0,028 mL/min/m<sup>2</sup> e limites de concordância entre -1,148 e 1,091 mL/min/m<sup>2</sup>;

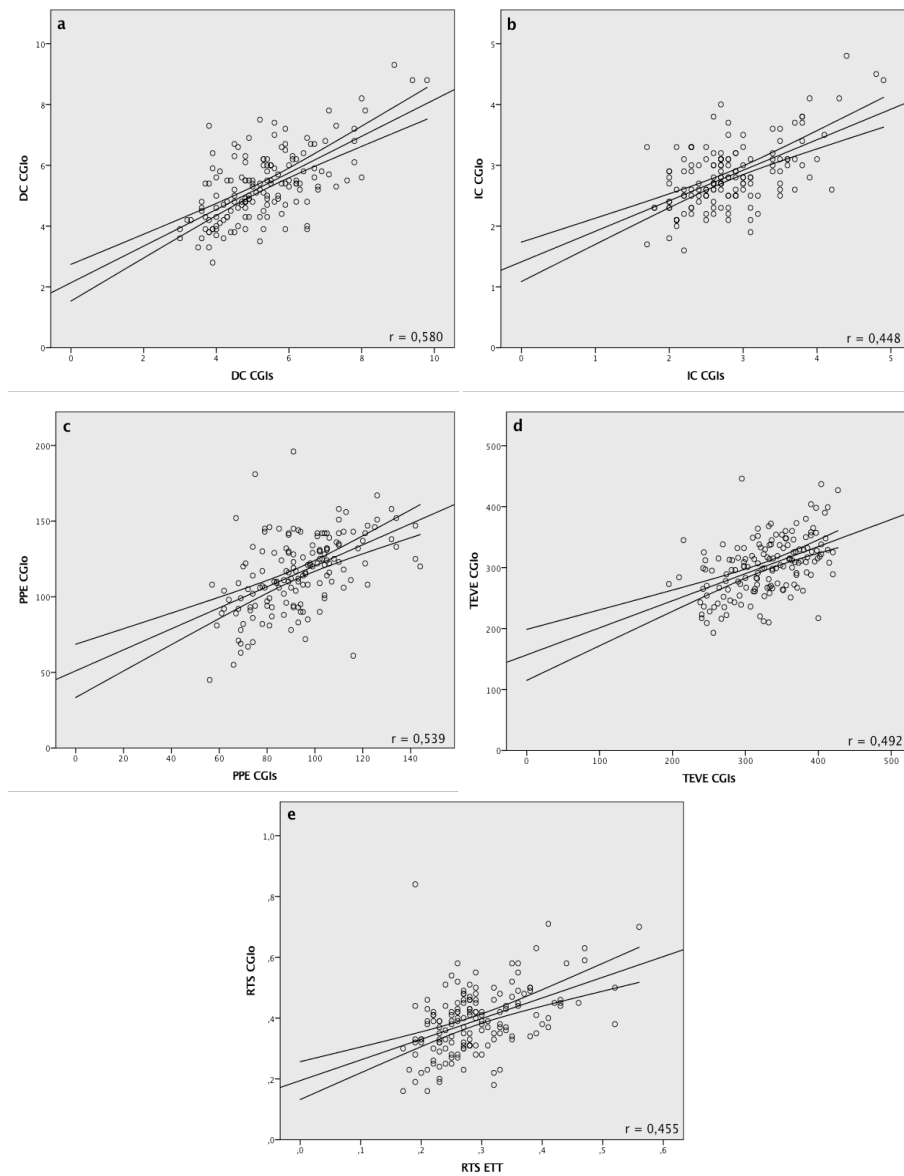


Figura 4.9: Gráfico de regressão dos índices usados para avaliar a função ventricular esquerda obtida por cardiografia de impedância na posição supina (CGI<sub>s</sub>) e ortostática (CGI<sub>o</sub>). a) débito cardíaco (DC), b) índice cardíaco(IC), c) período pré-ejeção (PPE), d) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), e) rácio de tempo sistólico (RTS).

Os valores de concordância foram inferiores para os seguintes índices:

- Período pré-ejeção, que teve diferença média de -22,433 ms, com limites de concordância entre -65,991 e 21,125 ms;
- Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, que mostrou uma diferença média de 25,757 ms, com limites de concordância entre -72,844 e 124,360 ms;
- Rácio de tempo sistólico, com uma diferença média de -0,101 e limites de concordância entre -0,164 e 0,629.

Considerando os parâmetros avaliados pela cardiografia de impedância na posição supina e ortostática não se encontraram diferenças significativas para o débito cardíaco e índice cardíaco. No entanto, as diferenças entre o período pré-ejeção, tempo de ejeção ventricular esquerdo e rácio de tempo sistólico foram significativas ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4.9).

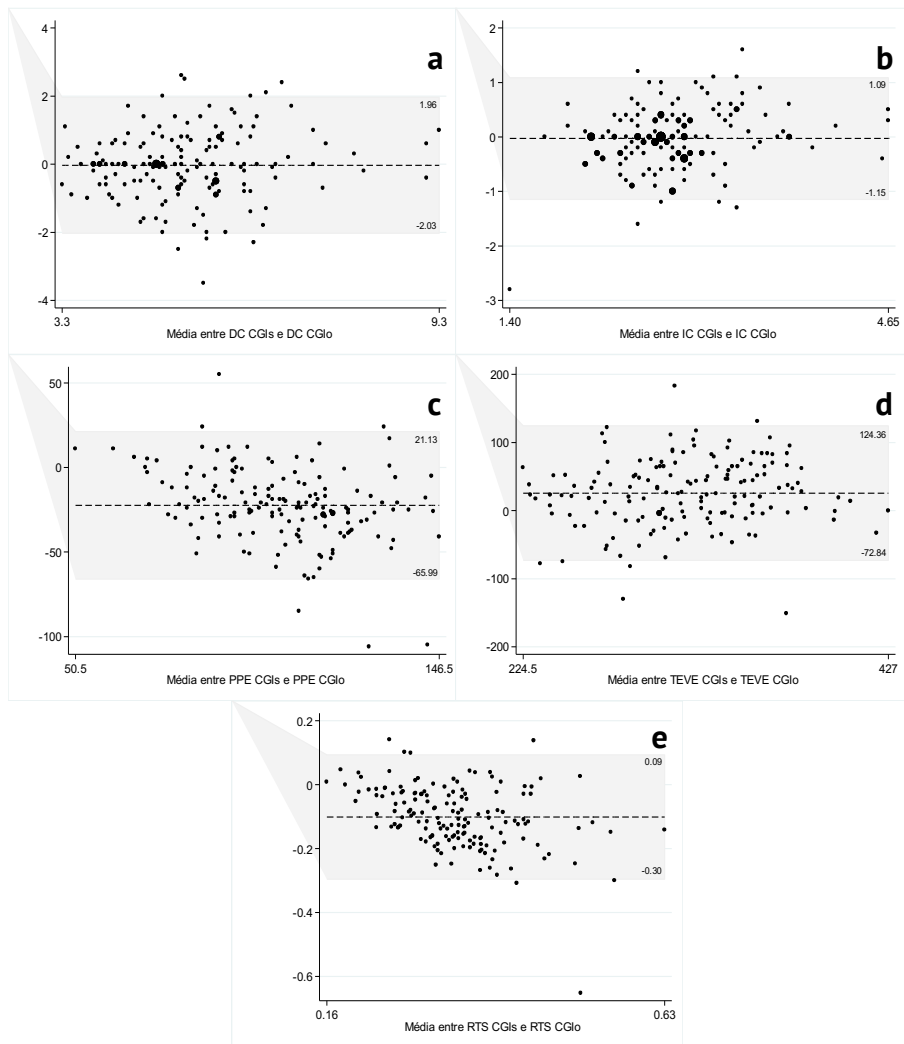


Figura 4.10: Concordância entre os índices usados para avaliar a função ventricular esquerda obtida por cardiografia de impedância na posição supina (CGI<sub>s</sub>) e ortostática (CGI<sub>o</sub>). a) débito cardíaco (DC), b) índice cardíaco (IC), c) período pré-ejeção (PPE), d) tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE), e) rácio de tempo sistólico (RTS).

Tabela 4.9: Relação entre os valores dos parâmetros usados na avaliação da função ventricular esquerda obtidos por cardiografia de impedância (na posição supina e ortostática [o]) e ecocardiografia transtorácica avaliada por análise de regressão utilizando modelos lineares generalizados de efeitos mistos. Considerou-se a cardiografia de impedância na posição supina a categoria de referência.

Parâmetro	Coeficiente estimado [IC 95%]	p
	CGI <sub>o</sub>	
DC	-0,03 [-0,193; 0,124]	0,672
IC	-0,03 [-0,117; 0,060]	0,528
PPE	-22,43 [-25,898; -18,967]	<0,001
TEVE	25,76 [17,913; 33,602]	<0,001
RTS	-0,10 [-0,116; -0,08] )	<0,001

CGI, cardiografia de impedância; DC, débito cardíaco; IC, índice cardíaco; PPE, período pré-ejeção; RTS, rácio de tempo sistólico; TEVE, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.



#### 4.4 Fatores determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos

Os doentes diagnosticados com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo apresentaram idade superior (65 vs. 58 anos,  $p < 0,001$ ), hipertensão arterial diagnosticada há mais tempo (160 vs. 48 meses,  $p < 0,001$ ) e maior prevalência de hipertensão não-controlada (59,8 vs. 15,9%,  $p < 0,001$ ). O tabagismo foi mais frequente no grupo de doentes com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (17,8 vs. 3,8%,  $p = 0,016$ ). A pressão arterial sistólica foi mais elevada (133 vs. 124 mmHg,  $p = 0,001$ ) e a frequência cardíaca inferior (62 vs. 66 bpm,  $p = 0,023$ ) nos hipertensos com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. As Tabela 4.10, 4.11 e 4.12 descrevem as características dos doentes de ambos grupos.

O modelo de análise multivariável identificou a hipertensão arterial não controlada, o tempo de evolução da hipertensão arterial, a hipertrofia excêntrica, a remodelagem concêntrica e o tabagismo como fatores determinantes para a incidência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (Tabela 4.13).

Este modelo apresentou uma boa capacidade discriminativa para identificar doentes com hipertensão arterial e disfunção diastólica, com uma área sob a curva de 0,95 (IC 95% 0,91 – 0,98) (Figura 4.11).

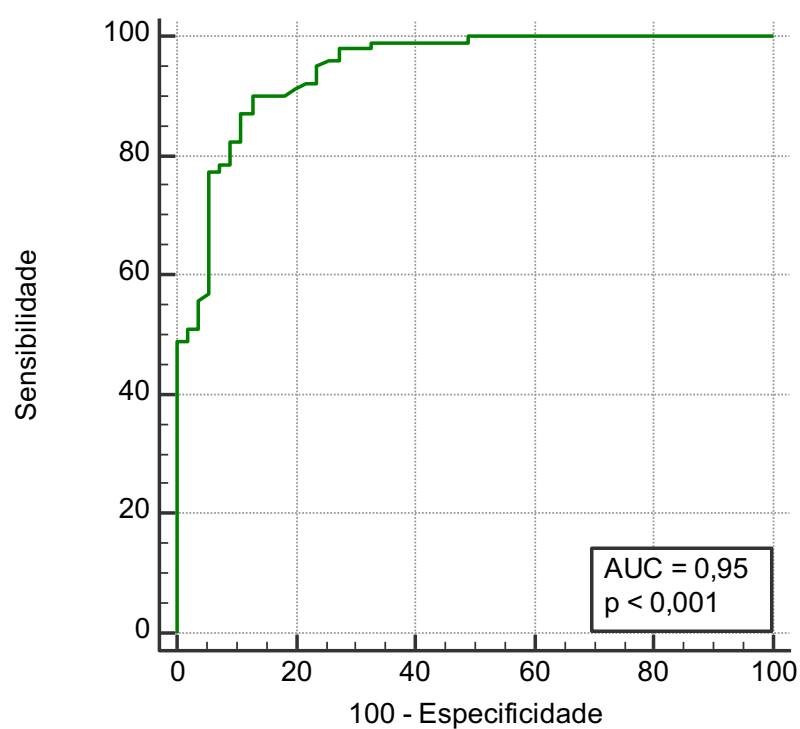


Figura 4.11: Capacidade discriminativa do modelo multivariável para identificar doentes com hipertensão arterial e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Variáveis no modelo: hipertensão arterial não controlada, tempo de duração da hipertensão arterial, hábitos tabágicos, hipertrofia excêntrica e remodelagem concêntrica. AUC, área sob a curva.

Tabela 4.10: Características demográficas e comorbilidades dos doentes com e sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) ( $n = 157$ ). Diferenças avaliadas pelo teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas, distribuição não normal) ou teste qui-quadrado (variáveis categóricas).

	Sem DDVE ( $n = 55$ )	Com DDVE ( $n = 102$ )	p
Homem, $n$ (%)	28 (17,8%)	60 (38,2%)	0,340
Idade (anos), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	60 (48; 68)	68 (60; 72)	< 0,001
Raça caucasiana, $n$ (%)	48 (30,6%)	94 (59,8%)	< 0,321
Tempo de evolução da HTA (meses), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	36 (12; 60)	122 (84; 207)	< 0,001
HTA resistente, $n$ (%)	41 (26,1%)	76 (48,4%)	0,996
HTA não controlada, $n$ (%)	25 (15,9%)	94 (59,8%)	< 0,001
Obesidade, $n$ (%)	31 (19,7%)	51 (32,5%)	0,446
Diabetes Mellitus, $n$ (%)	28 (17,8%)	53 (33,8%)	0,900
Dislipidemia, $n$ (%)	47 (29,9%)	86 (57,8%)	0,850
Doença renal crónica, $n$ (%)	12 (7,6%)	37 (23,6%)	0,062
DCV, $n$ (%)	13 (8,3%)	23 (14,6%)	0,877
DPOC, $n$ (%)	5 (3,2%)	15 (9,6%)	0,314
SAOS, $n$ (%)	8 (5,1%)	23 (14,6%)	0,295
Anemia, $n$ (%)	7 (4,5%)	23 (14,6%)	0,135
Hiperuricemia, $n$ (%)	13 (8,3%)	34 (21,7%)	< 0,206
Hábitos tabágicos, $n$ (%)	6 (3,8%)	28 (17,8%)	0,016
Hábitos alcoólicos, $n$ (%)	6 (3,8%)	10 (6,4%)	< 0,827

DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; HTA, hipertensão arterial; DCV, doença cerebrovascular crónica; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; SAOS, síndrome de apneia obstrutiva do sono.

Tabela 4.11: Terapêutica anti-hipertensora dos doentes com e sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) ( $n = 157$ ). Diferenças avaliadas pelo teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas, distribuição não normal) ou teste qui-quadrado (variáveis categóricas).

	Sem DDVE ( $n = 55$ )	Com DDVE ( $n = 102$ )	$p$
Número de anti-hipertensores, mediana (min; max)	4 (1; 7)	4 (1; 6)	0,704
iECA, $n$ (%)	40 (25,5%)	64 (40,8%)	0,207
ARA, $n$ (%)	12 (7,6%)	37 (23,6%)	0,062
BB, $n$ (%)	28 (17,8%)	53 (33,8%)	0,900
BCC, $n$ (%)	52 (33,1%)	92 (58,6%)	0,345
ARM, $n$ (%)	17 (10,8%)	19 (12,1%)	0,081
Diuréticos, $n$ (%)	41 (26,1%)	80 (50,9%)	0,581

ARA, antagonista do recetor de angiotensina II, ARM, antagonista dos recetores mineralocorticoides; BB, beta bloqueante; BCC, bloqueador canal de cálcio; DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; iECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; max, máximo; min, mínimo.

Tabela 4.12: Características hemodinâmicas e padrões geométricos do ventrículo esquerdo (avaliados por ecocardiografia transtorácica) dos doentes com e sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) ( $n = 157$ ). Diferenças avaliadas pelo teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas, distribuição não normal) ou teste qui-quadrado (variáveis categóricas).

	Sem DDVE ( $n = 55$ )	Com DDVE ( $n = 102$ )	p
Variáveis hemodinâmicas			
PAS (mmHg), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	124 (118; 135)	133 (125; 149)	0,001
PAD (mmHg), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	78 (73; 84)	77 (71; 84)	0,342
PAM (mmHg), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	91 (84; 96)	92 (85; 101)	0,445
FC (bpm), mediana ( $P_{25}$ ; $P_{75}$ )	66 (60; 74)	62 (56; 69)	0,023
Geometria do ventrículo esquerdo			
Geometria normal, $n$ (%)	26 (16,6%)	39 (24,8%)	0,273
Remodelagem concêntrica, $n$ (%)	11 (7,1%)	10 (6,4%)	0,073
Hipertrofia concêntrica, $n$ (%)	7 (4,5%)	20 (12,7%)	0,276
Hipertrofia excêntrica, $n$ (%)	11 (7,1%)	33 (21,0%)	0,100

DDVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; FC, frequência cardíaca; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; PAS, pressão arterial sistólica.

Tabela 4.13: Modelo multivariável para a ocorrência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

	adjOR	[IC 95%]	<i>p</i>
HTA não controlada	36,90	[7,94; 171,58]	< 0,001
Hábitos tabágicos	6,66	[1,63; 27,26]	0,008
Hipertrofia excêntrica	3,59	[0,89; 14,39]	0,072
Duração da HTA (meses)	1,03	[1,02; 1,05]	< 0,001
Remodelagem concêntrica	0,19	[0,04; 0,93]	0,041
Variáveis incluídas no modelo ( $p < 0,25$ ): idade, duração da HTA, HTA não controlada, doença renal crônica, anemia, hiperuricemia, hábitos tabágicos, PAS, FC, remodelagem concêntrica, hipertrofia excêntrica, iECA, ARA e ARM.			

ARA, antagonista dos recetores da angiotensina II; ARM, antagonista dos recetores mineralocorticoides; FC, Frequência cardíaca; HTA, hipertensão arterial; iECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; PAS, pressão arterial sistólica.

# Capítulo 5

## Discussão

### 5.1 Do tipo de estudo

O presente trabalho teve como objetivo primordial definir a aplicabilidade da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos, comparando-a com o método padrão clínico: a ecocardiografia transtorácica. Desta forma, desenhamos um estudo de concordância para avaliar a acurácia da cardiografia de impedância neste novo contexto.

O tipo de estudo mais válido para avaliar a precisão dos testes de diagnóstico é um estudo transversal que compare o novo método com o método padrão.[250] Desta forma, este trabalho apresenta as virtudes e os defeitos de um estudo transversal. Se, por um lado, permite tirar conclusões com números relativamente pequenos e num curto intervalo de tempo, por outro lado está sujeito a vieses e limitações.

Os estudos de concordância entre dois métodos diagnósticos estão sujeitos a vários tipos de vieses que devemos ter em consideração[251, 252]:

- Os vieses relacionados com a seleção de doentes:
  - O Viés na seleção da amostra e aplicabilidade. Os indivíduos recrutados para o estudo do estudo são obtidos de um processo de seleção que começa a partir de uma população alvo conceptual definida a partir do problema clínico em estudo e para a qual se destinam os resultados do estudo. A validade interna de um estudo depende da aplicabilidade dos resultados obtidos com os sujeitos que foram selecionados na população alvo do estudo. A avaliação da aplicabilidade requer uma avaliação de cada etapa do processo de seleção. A validade externa depende da aplicabilidade dos resultados obtidos noutras populações alvo (ou seja, para outras questões clínicas que não as apresentadas pelo presente estudo).
  - O Viés de espectro. É mais fácil detetar doença avançada do que no seu estágio inicial. O parâmetro chave no espectro do doente é a diferença no parâmetro de teste medido entre os casos de doença e "não doença". Esperamos que a precisão diagnóstica seja maior num estudo realizado numa população com doença menos grave e, por esse motivo, os estudos podem não ser comparáveis se forem realizados em populações com diferenças significativas na gravidade da doença.
- Relacionados com o teste índice (método diagnóstico em estudo):
  - Os exames em estudo podem, muitas vezes, ser complexos, com várias fases e processos que podem ser realizados de várias formas e interpretados de várias maneiras. Cada um destes fatores pode comprometer a acurácia do teste índice e a comparação com outros estudos.
- Relacionados com o teste de referência:
  - Viés de classificação. Os erros no teste de referência causam viés de classificação. Existem dois tipos de viés de classificação: classificação incorreta diferencial (a taxa de erro encontra-se relacionada com o resultado do teste índice) e classificação incorreta não diferencial (a taxa de erro é independente do resultado do teste índice). A



magnitude do viés depende da prevalência da doença, da precisão do teste índice e do grau de classificação errada. A taxa de classificação errada, geralmente, depende da metodologia do teste de referência;

- Viés de incorporação e revisão diagnóstica. Quando o exame ou índice em estudo faz parte do exame de referência ou o diagnóstico é o resultado da revisão da informação clínica por um perito ou painel de peritos que têm conhecimento do resultado do teste índice;

- Relacionados com o fluxo do doente ou resultados:

- Viés de verificação parcial. Quando a realização do método de referência depende da positividade do exame em estudo e só aqueles em que este foi positivo realizam o método de referência. Num estudo em que se pretende avaliar a acurácia diagnóstica de um novo exame, todos os doentes devem realizar o exame de referência;
- Viés de verificação diferencial. Quando diferentes exames de referência são utilizados consoante o resultado do teste índice em estudo e quando os exames podem dar respostas diferentes. Neste caso geralmente existe um aumento da sensibilidade e especificidade. O grau de distorção destas depende da frequência com que o teste índice determina a escolha do exame referência e quantas vezes os exames de referência dão respostas diferentes;
- Resultados inconclusivos. Quando um estudo apresenta resultados inconclusivos a sua aplicabilidade pode ser afetada. Excluir estes resultados limita o estudo a um espectro de resultados que não é representativo dos resultados possíveis. A sua inclusão como resultado positivo ou negativo também altera a análise.

De forma a minimizar os vieses mencionados adotaram-se algumas medidas:

- Os doentes foram selecionados de uma população ambulatorial de doentes hipertensos, sem outras patologias cardiovasculares associadas ou clínica sugestiva de insuficiência cardíaca;

- Os dados e resultados dos exames foram colhidos, segundo protocolos bem definidos, por profissionais experientes;
- Todos os doentes foram submetidos ao exame de referência e os executantes da técnica não tinham conhecimento do resultado do teste índice. Posteriormente, foi revisto por um cardiologista independente que garantiu a uniformidade das avaliações e a sua adequação ao protocolo definido;
- O resultado foi estabelecido de acordo com o resultado de avaliação de variáveis quantitativas, bem definidas, pelo que não houve espaço para o surgimento de resultados inconclusivos;
- Num estudo transversal a amostra é, usualmente, definida por características clínicas e, posteriormente, dividida consoante o resultado do teste, permitindo avaliar a sensibilidade, especificidade, os valores preditivo positivo e preditivo negativo e a proporção de doentes com teste positivo e negativo.[253, 254] Ao contrário de um estudo caso-controlo, onde os controlos são selecionados separadamente dos indivíduos “doentes”, neste estudo, a amostragem transversal permite-nos minimizar o viés do espectro. [255]

O estudo transversal é relativamente rápido de executar e pouco dispendioso, permitindo avaliar a prevalência da patologia em estudo e dos fatores associados e estudar várias doenças e os seus determinantes.[256–258]

Nos estudos transversais, apesar do recrutamento poder ser realizado durante um longo período de tempo, os dados de cada indivíduo são registados num ponto no tempo. Desta forma, não nos é possível inferir a associação temporal entre uma exposição, entre um fator de risco, e o desenvolvimento da patologia. Assim, apenas podemos estabelecer uma relação de associação e não uma relação causal.[258, 259]

Uma das limitações do estudo transversal é, geralmente, ser retrospectivo. A colheita dos dados clínicos relativos à doença e fatores de risco foi realizada retrospectivamente. No entanto, a seleção e inclusão dos doentes, bem como a realização e colheita dos dados dos exames, foram realizadas prospectivamente (abordagem combinada). Assim, esta limitação foi ultrapassada por:

- A maioria das questões anamnésicas colocadas aos doentes dizem respeito à história atual, nomeadamente os fatores de risco, comorbilidades e terapêutica. A segurança destes dados usualmente baseia-se na memória dos doentes mas, sendo seguidos em consulta de especialidade, foi possível consultar o processo clínico e esclarecer eventuais dúvidas ou informações dúbias;
- Parte dos dados resultaram da observação clínica, nomeadamente o peso, a altura, a pressão arterial e a frequência cardíaca. Alguns destes parâmetros são suscetíveis de variação ou estar controlados farmacologicamente pelo que se reavaliaram a pressão arterial e frequência cardíaca antes dos exames e a terapêutica foi registada;
- Os dados mais importantes, os resultados da cardiografia de impedância e ecocardiografia foram realizados prospectivamente, com intenção de diagnosticar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, segundo protocolos bem definidos, pelo que não existe grande probabilidade de erro. A cardiografia de impedância é independente do operador enquanto a ecocardiografia transtorácica não, pelo que, como referido anteriormente, a uniformidade dos resultados e adequação ao protocolo, foi avaliada por um cardiologista independente com competência na técnica.

Podemos, portanto, concluir que para estudar a acurácia da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com hipertensão arterial, o estudo transversal, apresenta-se como a melhor abordagem.

## 5.2 Da metodologia do estudo

### 5.2.1 Seleção dos doentes

Para realização do estudo foram recrutados doentes hipertensos com seguimento em ambulatório nas Consultas de Hipertensão e Dislipidemias do Hospital de Santa Marta, consulta de Risco Vascular e consulta de Hipertensão Arterial do Hospital de São José, todas pertencentes a um Centro Hospitalar terciário de referência, o Centro Hospitalar de Lisboa Central – EPE.

Foi pedido aos médicos que realizam estas consultas que referenciassem, nesta população de doentes, aqueles que cumprissem os critérios de inclusão e não tivessem critérios de exclusão. Devido ao facto de não ser possível aceder a listas precisas de todos os eventuais doentes seleccionáveis, a limitações financeiras e éticas e pela limitação temporal, os doentes admitidos no estudo não foram seleccionados aleatoriamente, mas sim por conveniência dos médicos recrutadores.

A amostragem por conveniência tem como vantagens o seu baixo custo, a rapidez e simplicidade com que é realizada. A grande desvantagem da seleção da amostra efetiva por conveniência é o facto de se tratar de uma técnica de amostragem não probabilística e, como tal, os resultados podem ser apenas aplicáveis à subpopulação em estudo e não generalizáveis para toda a população. Para além disso, existe elevada probabilidade de auto seleção e surgimento de valores aberrantes (*outliers*).[260]

Estas limitações foram ultrapassadas pela:

- Definição prévia de critérios de inclusão e exclusão muito específicos que foram escrupulosamente cumpridos;
- Todos os doentes admitidos, foram referenciados para consulta de hipertensão arterial num centro terciário. Como os doentes que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão foram sucessivamente referenciados durante o período do estudo, podemos admitir que todos os doentes seleccionáveis foram incluídos e que, desta forma, os resultados são generalizáveis a outras

populações de doentes hipertensos, que era o nosso objetivo.

Deste modo, concluímos que, apesar das limitações inerentes a este tipo de amostragem, era a opção mais viável e a mais correta.

### 5.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos de forma a incluir apenas doentes hipertensos, com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo numa fase precoce e assintomática (sem insuficiência cardíaca, portanto), sem outras comorbilidades cardiovasculares eventualmente relacionadas com o desenvolvimento e evolução de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e cujas características físicas e/ou comorbilidades não impedissem a execução ou dificultassem a interpretação dos métodos diagnósticos em estudo. Desta forma, optou-se por:

- Incluir doentes com hipertensão arterial grau 2 ou 3 e/ou com hipertensão resistente, pois estes seriam os doentes com indicação clara para realizar ecocardiografia transtorácica e cardiografia de impedância para avaliação de lesão de órgão e otimização terapêutica. Para além disso, seriam aqueles doentes que mais provavelmente teriam disfunção diastólica presente;[32, 64, 174]
- Não incluir doentes com idade superior a 75 anos. A idade é um fator de risco importante para desenvolvimento de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca. Desta forma, optámos por excluir doentes com idade superior a 75 anos, idade a partir da qual a prevalência de insuficiência cardíaca, nomeadamente com fração de ejeção preservada aumenta significativamente.[13, 261]
- Excluir doentes com insuficiência cardíaca estabelecida. Assim, excluámos doentes com fração de ejeção inferior a 50%, com péptido natriurético tipo B superior ou igual a 35 pg/mL e/ou com classe NYHA II a IV;[6, 232]
- Não incluir doentes com miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia restritiva, pericardite, valvulopatias moderadas a graves, hipertensão pulmo-

nar, cardiopatia isquêmica, disritmias significantes e portadores de pacemaker, pois interferem com a avaliação ecocardiográfica de disfunção diastólica e com a avaliação hemodinâmica realizada com a cardiografia de impedância, diminuindo a precisão das avaliações obtidas por ambas as técnicas;[60, 101, 174, 262, 263]

- Não integrar doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica GOLD 2 a 4. Estes doentes, geralmente apresentam hipertensão pulmonar que se relaciona diretamente com a gravidade da patologia pulmonar e a evidência recente sugere que a doença pulmonar obstrutiva crônica pode, por si, condicionar o desenvolvimento de disfunção diastólica.[264, 265] Para além disso, geralmente verificam-se dificuldades técnicas na execução da ecocardiografia transtorácica.[233, 266]
- Excluir mulheres grávidas, doentes com infeção ativa, com altura inferior a 120 cm ou superior a 230 cm e com peso inferior a 30 kg ou superior a 155 kg, pelo facto de comprometerem a avaliação hemodinâmica por cardiografia de impedância.[174, 263]

Os exames foram realizados em tempos diferentes. Como o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo pode ser afetado por alterações hemodinâmicas, limitámos o intervalo de tempo entre os exames a um máximo de 8 dias.[60] Para além disso, os doentes deviam estar sob a mesma terapêutica durante o período de realização dos exames e foram excluídos aqueles que apresentavam variações mantidas da pressão arterial sistólica e/ou diastólica superiores a 10% e/ou variação da frequência cardíaca superior a 5% (parâmetros avaliados de acordo com as recomendações mencionadas na metodologia do estudo).

### **5.2.3 Definição dos fatores em estudo e critérios utilizados**

De um modo geral, tentámos caracterizar a história da hipertensão arterial e avaliar os fatores de risco mais importantes nesta população, nomeadamente

aqueles que pudessem estar associados ao mau controlo tensional e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

A hipertensão arterial foi avaliada de acordo com as recomendações internacionais. [64] Determinou-se o tempo de evolução desde o diagnóstico da doença, os valores de pressão arterial no consultório, a terapêutica anti-hipertensora e os doentes foram classificados em resistentes ou não resistentes e com pressão arterial controlada ou não controlada.

Os fatores de risco relacionados com os doentes, os controláveis pela sua vontade, por alteração de hábitos ou comportamentos, foram avaliados em termos de história atual, e em termos de história pregressa pois é provável, que o diagnóstico de hipertensão arterial, o seguimento e aconselhamento em consultas diferenciadas e a dificuldade no controlo tensional, possam ter induzido a alteração ou interrupção, destes hábitos. A valorização destas variáveis foi realizada de acordo com a sua cronologia, como referido na metodologia do estudo.

As comorbilidades eventualmente relacionadas com o mau controlo da hipertensão, e com a progressão para insuficiência cardíaca foram registadas após inquérito, consulta do processo clínico e avaliação analítica, onde tentámos obter resultados referentes aos principais fatores de risco cardiovascular convencionais, nomeadamente perfil lipídico, parâmetros hematológicos, função renal, hiperuricemia e hemoglobina glicada. O estudo destas variáveis é particularmente importante para averiguar a sua associação com disfunção diastólica.

Nos critérios de definição das variáveis contínuas em variáveis discretas (definição de obesidade, por exemplo) utilizámos pontos de corte de acordo com as recomendações das Sociedades Nacionais e Internacionais.

## **5.2.4 Análise estatística**

No que concerne a análise estatística, tentámos que esta fosse o mais exaustiva e correta ao longo de todo o trabalho.

Definiu-se a dimensão da amostra necessária para encontrar diferenças estatisticamente significativas e, a dimensão final a que nos propusemos, apesar de ter existido alguma dificuldade por limitação de tempo, foi atingida.

Todas as variáveis foram globalmente analisadas em termos de normalidade e só depois foi escolhido o teste estatístico mais adequado para o seu estudo. Este cuidado foi importante pois, apesar do número considerável de doentes incluídos neste estudo, grande parte das variáveis apresentava distribuição não normal, pelo que tiveram de ser avaliadas por testes não paramétricos.

A análise da concordância da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo baseou-se no estudo da concordância entre os índices derivados da cardiografia de impedância e o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo definido por ecocardiografia transtorácica. Após análise univariável, calculámos as curvas ROC (e as respetivas áreas sob a curva) daqueles significativamente associados ao diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. De forma a determinar o desempenho dos índices derivados da cardiografia de impedância no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, definimos pontos de corte na curva ROC. Considerando que o objetivo seria ter o menor número possível de falsos negativos, determinámos que os pontos de corte teriam de ter sensibilidade maior ou igual a 90%. Assim, através da análise da curva ROC definimos a sensibilidade e especificidade e, posteriormente, determinámos o número de falsos positivos e negativos e verdadeiros positivos e negativos, de forma a calcular os valores preditivos positivo e negativo para cada índice.

De seguida, fomos estudar a precisão das avaliações da cardiografia de impedância e a sua variabilidade com a mudança postural. Com este fim, comparámos as avaliações efetuadas pela cardiografia de impedância em posição supina e em ortostatismo com as da ecocardiografia transtorácica. A abordagem correta para a comparação entre métodos de avaliação quantitativa tem vindo a ser alvo de debate. O cálculo da correlação e os estudos de regressão são frequentemente utilizados com este fim, no entanto, a correlação estuda a relação entre uma variável e outra, não as diferenças, e não é recomendado como método para avaliar a concordância entre métodos diferentes que medem a mesma quantidade.[267] De forma a resolver este problema, Bland e Altman estabeleceram um método



para quantificar o acordo entre duas medidas quantitativas construindo limites de concordância. Estes limites estatísticos são calculados usando a média e o(s) desvio(s) padrão das diferenças entre duas medidas. Para verificar os pressupostos de normalidade das diferenças e outras características, eles usaram uma abordagem gráfica. Neste gráfico é possível visualizar o “viés” (o quanto as diferenças se afastam do valor zero), o erro (a dispersão dos pontos das diferenças ao redor da média), além de *outliers* e tendências.[248] Realizámos ainda o cálculo da significância estatística da relação entre os valores obtidos por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica através da criação de modelos lineares generalizados de efeitos mistos.

Na avaliação dos fatores associados a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, não nos limitámos ao estudo univariável. Uma vez que identificámos várias variáveis que poderiam estar associadas a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, realizou-se o estudo multivariável por regressão logística e determinou-se, também, a capacidade discriminativa do modelo.

## 5.3 Do protocolo de ecocardiografia transtorácica

Na nossa prática clínica atual, a ecocardiografia transtorácica é um exame essencial na avaliação do doente hipertenso e é considerada o método padrão clínico para realizar o diagnóstico de disfunção diastólica nestes doentes.[60, 64]

A avaliação de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi realizada de acordo com as recomendações de 2009 da Sociedade Europeia de Imagiologia Cardiovascular.[60] De acordo com estas recomendações, define-se a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo por análise das velocidades e' septal e lateral e do volume da aurícula esquerda indexado à área de superfície corporal. Estabelecida a presença de disfunção diastólica, outros parâmetros ecocardiográficos são usados para definir o grau de disfunção diastólica (Figura 4).[60] Apesar de estas recomendações apresentarem todos os métodos ecocardiográficos para avaliação da função e um algoritmo validado determinação de aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, o esquema de classificação que propõe é suficientemente ambíguo para que seja alvo de diferentes interpretações. Uma meta-análise recente de sessenta estudos que aplicaram as recomendações de 2009 para diagnóstico ecocardiográfico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, verificou elevada variabilidade na interpretação dos critérios, o que condicionou diversas combinações dos três parâmetros (velocidades e' septal e lateral e volume indexado da aurícula esquerda).[268] Após análise dos estudos realizados até ao momento e considerando aquela que entendemos ser a abordagem proposta nas recomendações de 2009, não esquecendo que estamos a estudar uma população com risco de desenvolvimento de disfunção diastólica e que um doente com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo grau I pode ter um volume indexado da aurícula esquerda normal, considerámos que a presença de disfunção diastólica seria definida pela presença de alterações nas velocidades e' e/ou no volume indexado da aurícula esquerda.[60, 268]

Devido à sua complexidade, as recomendações foram atualizadas e simplificadas em 2016.[101] Devido ao facto de ainda não se encontrarem devidamente validadas, pois só durante este ano começam a surgir estudos para estudar a

sua aplicabilidade, é nos difícil avaliar o seu desempenho.[112, 269] Podemos, no entanto, admitir que as novas recomendações criam situações em que a disfunção diastólica pode ser subdiagnosticada. De facto, a inclusão da velocidade pico de regurgitação tricúspide como critério para diagnóstico e classificação da disfunção diastólica pode trazer alguns problemas de interpretação pois: as elevações na velocidade pico de regurgitação tricúspide podem ser devidas a hipertensão pulmonar e o seu aumento geralmente está associado a elevação da pressão arterial pulmonar por aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, fenómenos presentes em fases avançadas de disfunção diastólica.[270–273] Desta forma, podemos só diagnosticar disfunção diastólica em doentes já com insuficiência cardíaca estabelecida e os doentes com disfunção diastólica numa fase precoce podem passar despercebidos, o que vai contra o espírito deste trabalho. Analisados estes pontos e considerando que estas recomendações foram publicadas sensivelmente a meio do estudo, optámos por não as integrar no nosso protocolo e manter como base as recomendações anteriores, já estudadas e devidamente validadas.

A avaliação por ecocardiografia transtorácica foi realizada por cardiologistas experientes, com competência na técnica. Devido ao número significativo de exames necessários e devido às exigências do protocolo (exames tinham de ser realizados com intervalo máximo de 8 dias, com avaliação de parâmetros para além daqueles geralmente registados na avaliação de doentes hipertensos) a que se associou a elevada carga de trabalho e exigência a que estes centros estão atualmente sujeitos, muitas vezes com défice de recursos humanos e logísticos, fomos forçados a realizar os exames em dois laboratórios de ecocardiografia. Ambos centros de excelência que asseguram a qualidade técnica necessária para garantir a fidedignidade dos exames. Porque não seria eticamente correto pedir aos doentes que repetissem e pagassem exames nos dois centros, para minimizar a variabilidade interobservador e intraobservador, foi pedido a um cardiologista independente com competência em ecocardiografia transtorácica, que revisse todos os exames, de forma a garantir que as avaliações foram feitas de acordo com o protocolo definido e as recomendações técnicas definidas pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia e Sociedade Europeia de Imagiologia Cardiovascular.

## 5.4 Do protocolo de cardiografia de impedância

As avaliações por cardiografia de impedância foram realizadas no Núcleo de Investigação Arterial do Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE, por um técnico de Cardiopneumologia com experiência na técnica, conforme o protocolo do Núcleo (Anexo G).

Apesar de algumas tentativas de uniformização e de criação de recomendações, não existe nenhuma recomendação oficial recente para implementação e aquisição da avaliação hemodinâmica por cardiografia de impedância.[274] Assim, devemos abordar algumas considerações acerca do protocolo do Núcleo de Investigação Arterial:

- O protocolo em vigor foi definido para avaliação diagnóstica e monitorização da evolução de doentes com hipertensão arterial e/ou com insuficiência cardíaca crónica e para estudo e monitorização de resposta hemodinâmica a fármacos;
- Trata-se de uma técnica clássica mas, com desenvolvimento recente pelo que ainda não se encontra validada em todas as situações e em todos os doentes. Este facto foi tido em consideração na elaboração dos critérios de exclusão deste estudo;
- As várias fases do exame são realizadas em intervalos de dez minutos pois este é o período de tempo mínimo considerado necessário para uma avaliação suficientemente abrangente dos parâmetros hemodinâmicos;[275, 276]
- A realização do exame na posição supina e ortostática permite completar a caracterização hemodinâmica dos doentes. Para atingir este objetivo, o exame é realizado com uma mesa de *tilt* que, ao fim dos dez minutos na posição supina roda para os 70°. Não existe consenso em relação a este valor de rotação. Para estudo de síncope, a Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda rotação 60 ~ 70° e a maioria dos protocolos de

*tilt* e os estudos com cardiografia de impedância utilizam 70°, pelo que se optou por esta rotação;[277–281]

- A avaliação hemodinâmica por cardiografia de impedância é um exame independente do operador tanto na sua execução como na leitura dos resultados, que é realizada automaticamente pelo *software* do monitor. Assim, a variabilidade interobservador e intraobservador não foi considerada.

## 5.5 Dos resultados

### 5.5.1 Avaliação da cardiografia de impedância no rastreo de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Neste estudo, o rácio de tempo sistólico obtido na posição supina ultrapassou as outras variáveis analisadas como teste de rastreio para a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, apresentando uma sensibilidade de 99,0% e especificidade de 90,9%. Este índice classificou incorretamente cinco casos falsos positivos – o que determina um valor preditivo positivo de 95,3% – e um caso falso negativo, que determina um valor preditivo negativo de 98,0%.

Nesta análise verificámos que um período pré-ejeção 104 ms na posição supina foi identificado como um bom teste de rastreio para a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, com uma sensibilidade de 90,2% e valor preditivo positivo de 79,3%. O período pré-ejeção é composto por dois subintervalos, referentes ao período de acoplamento eletromecânico e ao período de elevação da pressão ventricular (ou sístole isovolumétrica). O período de acoplamento eletromecânico sofre algumas alterações em intervenções agudas, mas alterações na pressão telediastólica, na pressão diastólica da aorta e na velocidade média de elevação da pressão do ventrículo esquerdo (habitualmente predominante) durante este período são os fatores que determinam o período de aumento da pressão, e, consequentemente, do período pré-ejeção. A elevação na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, a redução da pressão diastólica da aorta ou a acentuação da taxa de aumento da pressão no período pré-ejeção, causam uma redução do tempo deste intervalo. Na disfunção diastólica ligeira do ventrículo esquerdo espera-se um aumento da pressão do ventrículo esquerdo no final da diástole e, consequentemente, uma diminuição do período pré-ejeção, como se confirmou nesta amostra.[225–227] No entanto, há que realçar que a pressão no final da diástole no ventrículo esquerdo, a pressão diastólica da aorta e a taxa de aumento da pressão no ventrículo, podem atuar simultaneamente e, assim o doente, pode apresentar um período de pré-ejeção diferente do esperado. Por exemplo, na insuficiência cardíaca estabelecida, a pressão no final da diástole está aumentada, mas a taxa de elevação da pressão ventricular no período de pré-ejeção está tão

reduzida que se torna predominante e prolonga o tempo de pré-ejeção. Este exemplo não se aplica à amostra analisada, uma vez que foram excluídos do estudo os doentes que apresentassem insuficiência cardíaca.[225–227]

O aumento do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo ( $\geq 320$  ms) na posição supina foi também identificado como um bom parâmetro de rastreio da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, com uma sensibilidade de 90,2% e um valor preditivo positivo de 76,6%. Tendo em conta que o relaxamento ativo pode ser considerado, no seu sentido mais estrito, como um evento diastólico precoce, o tempo de início deste processo depende, pelo menos parcialmente, da duração dos eventos sistólicos, nomeadamente da duração da contração. Na disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, o aumento da pós-carga durante a fase de contração induz um aumento compensatório na duração da sístole (tempo de ejeção do ventrículo esquerdo) e um atraso no início do relaxamento, o que explica os resultados mencionados.[59, 282]

O bom desempenho do período pré-ejeção e do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (em posição supina) para rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos foi superado pelo rácio de tempo sistólico. Este facto leva-nos a concluir que, mais do que a magnitude da redução do período pré-ejeção ou prolongamento do tempo de ejeção, é a sua relação, o seu rácio, que melhor traduz as alterações na sístole ventricular induzidas pelas alterações no relaxamento miocárdico características da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

As propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo são amplamente influenciadas pelo tamanho e volume do ventrículo esquerdo, espessura e propriedades físicas da parede ventricular e processo de relaxamento do miocárdio. Assim, a combinação de um aumento da massa miocárdica e de alterações na rede de colagénio extracelular podem causar ou contribuir para um aumento na rigidez elástica passiva do ventrículo, com uma relação pressão-volume durante a diástole representada por uma curva íngreme. Distúrbios no processo de relaxamento miocárdico ativo, de forma isolada ou em conjugação com alterações nas propriedades passivas do ventrículo, podem também causar um aumento na rigidez ventricular. Estes processos resultam numa redução da complacência e distensibilidade do ventrículo, alterando as dinâmicas do enchimento ventricular e aumentando

a pressão no final da diástole. Reúnem-se as condições para a progressão da doença, com um aumento no volume de sangue central a condicionar um aumento substancial na pressão diastólica do ventrículo esquerdo, e consequentemente, podendo causar algum grau de congestão pulmonar – que pode ser evidenciada por um aumento no conteúdo de fluido torácico.[222, 283, 284] No entanto, neste estudo não se verificou uma relação entre a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e o conteúdo de fluido torácico. Uma explicação possível é o facto de a amostra estudada apresentar uma proporção importante de doentes hipertensos resistentes e polimedicados ( $n = 117$ , 74,5% do total da amostra; 48,4% dos doentes com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo,  $n = 76$ ), a maioria dos quais sob terapêutica diurética ( $n = 82$ , 80,4%). Por outro lado, a congestão pulmonar é mais comum em doentes na fase avançada da doença hipertensiva (em paralelo com o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca) que foram excluídos do presente estudo - apenas doentes com disfunção diastólica ligeira e assintomática do ventrículo esquerdo foram incluídos.

Como aprofundado anteriormente, a presença na cardiografia de impedância de uma onda O diastólica pronunciada (onda D) tanto na posição ortostática como na posição supina, pode ser assumida como evidência de disfunção diastólica. Verificou-se que a presença da onda D avaliada na posição supina está estatisticamente relacionada com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, apresentando uma boa performance para o rastreio da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, com uma sensibilidade de 79,4% e valor preditivo negativo de 97,6%.

Quando fomos estudar os mesmos índices avaliados pela cardiografia de impedância em posição ortostática verificámos que, nesta posição, o seu desempenho para identificar a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo não foi satisfatório. De facto, apesar de a pressão arterial ser o produto do débito cardíaco pela resistência vascular, são diversas as alterações fisiopatológicas que podem causar o desenvolvimento de hipertensão arterial.[285, 286] Para além disso, a avaliação hemodinâmica em repouso, deitado ou sentado acaba por ser incompleta, pois o exercício e a passagem da posição supina a ortostatismo podem provocar alterações hemodinâmicas significativas nestes doentes.[287, 288]

Em indivíduos saudáveis as mudanças mais importantes em resposta ao ortos-



tatismo são geralmente resultado da ação da gravidade nos compartimentos de fluidos com aumento do volume de sangue na periferia e diminuição do retorno venoso que, por sua vez, provoca diminuição do débito cardíaco e subsequente ativação dos mecanismos de controlo autonómico. Assim, a mudança da posição supina para a posição ortostática provoca diminuição da pressão sobre os barorreceptores carotídeos e resposta vagal com aumento da frequência cardíaca. Desta forma, verifica-se uma diminuição acentuada no volume de sangue torácico que é inicialmente compensado pelo aumento da frequência cardíaca.[289] Adicionalmente, a diminuição progressiva no volume de ejeção e na pressão arterial atua sob os barorreceptores arteriais provocando vasoconstrição simpática com normalização da pressão arterial.[289, 290] Um estudo recente realizado com voluntários, sem medicação cardiovascular ou diabética, evidenciou a existência de três categorias de resposta hemodinâmica à posição ortostática: os “constritores” onde se verificou um aumento de 45% nas resistências periféricas e redução de 27% no débito cardíaco; os “sustentadores” que tiveram variações mínimas nas resistências periféricas e débito cardíaco com aumento de 2% e redução de 2%, respetivamente; os “intermédios” com aumento das resistências periféricas em 22% e redução do débito cardíaco em 13%. Os “sustentadores” foram associados a valores mais elevados de pressão arterial, aumento da rigidez arterial e risco cardiovascular.[291]

A maioria dos estudos acerca da resposta hemodinâmica ao stress postural foi desenhado para estudar síncope e, por essa razão, as alterações hemodinâmicas condicionadas pelo ortostatismo não foram ainda suficientemente exploradas nos doentes hipertensos e não estão completamente esclarecidas.[291] Num estudo realizado com doentes com hipertensão arterial essencial, determinou-se que existiam dois padrões em ortostatismo: aqueles em que a resposta cardiovascular à posição de pé estava aumentada, com um efeito exagerado no volume de ejeção e no débito cardíaco e, por outro lado, aqueles em que o volume de ejeção e débito cardíaco se mantinha estável. Os autores determinaram que a idade era um determinante importante de resposta ao ortostatismo, demonstrando que aqueles com resposta estável eram hipertensos com idade mais avançada, e colocando a hipótese de que as alterações encontradas se deviam à disfunção do barorreflexo carotídeo ou alteração do balanço autonómico entre os barorreflexos arterial e cardiopulmonar.[210] Outros investigadores compararam a resposta

hemodinâmica entre doentes hipertensos e indivíduos saudáveis. Neste estudo concluiu-se que os doentes hipertensos em ortostatismo tinham uma resposta vasoconstritora mais acentuada e que o aumento do índice de ejeção e frequência cardíaca não eram tão marcados quanto nos indivíduos saudáveis.[292] Outro estudo comparativo entre hipertensos e indivíduos normotensos relata aumentos significativos na frequência cardíaca e resistências periféricas e diminuição do índice cardíaco.[293]

Nos doentes hipertensos com disfunção diastólica existem poucas investigações que abordem as alterações hemodinâmicas relacionadas com o ortostatismo. Madkour e colegas concluíram no seu estudo que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo nos doentes hipertensos alterava a adaptação hemodinâmica relacionada com a postura e que nestes doentes existiria uma atenuação ou reversão das resistências periféricas.[294] Recentemente, Makowski, conduziu um estudo onde evidenciou que nos doentes hipertensos, sob terapêutica anti-hipertensora de longo curso e com hipertrofia do ventrículo esquerdo, a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e os seus índices se associam independentemente com a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, tanto em posição supina como em ortostatismo. Assim, o autor conclui que, nos hipertensos sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, em resposta ao ortostatismo e consequente inibição do estímulo parassimpático, verifica-se um aumento adequado da taxa de relaxamento do ventrículo esquerdo e da frequência cardíaca, enquanto, nos hipertensos com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, existe uma atividade simpática aumentada predominante com uma reserva vagal limitada, mantendo a pressão arterial média constante por aumento das resistências periféricas.[295] Piccirillo, também havia já demonstrado que, em resposta ao ortostatismo, os doentes hipertensos com disfunção diastólica têm uma resposta simpática predominante e diminuta modulação vagal do nódulo sinusal.[296]

Poucas investigações relatam a tradução destas alterações nos índices ecocardiográficos de disfunção diastólica. Num estudo em indivíduos saudáveis, Kmetzo relata que em resposta ao ortostatismo se verifica redução da onda E ( $-25 \pm 3\%$ ), redução da onda A ( $-9 \pm 3\%$ ) e redução do rácio E/A ( $-17 \pm 4\%$ ). Este investigador demonstrou que em sujeitos saudáveis verifica-se uma diminuição do volume e dimensão telediastólicas do ventrículo esquerdo com aumento reflexo da frequência cardíaca e pressão arterial diastólica, admitindo que as alterações nos

índices diastólicos estão relacionadas com as alterações da pré-carga, frequência cardíaca e pós-carga.[297] Estas alterações podem explicar os resultados do nosso estudo, em que se verificou uma menor positividade para a presença da onda D em ortostatismo, com consequente elevada percentagem de falsos negativos.

A nossa amostra é constituída por doentes hipertensos, na sua maioria polimedicados. Grassi mostrou, na sua investigação, que a atividade simpática se encontra significativamente aumentada nos doentes com hipertensão arterial não tratados quando comparados com aqueles sob terapêutica.[298] Makowski no seu estudo também evidenciou melhoria da sensibilidade dos barorreceptores nos doentes tratados.[295] Apesar da evidência de que o controlo tensional pode melhorar a disfunção autonómica nos doentes hipertensos, não existe uma abordagem específica definida para estes doentes. Os estudos mostram que os antagonistas dos recetores de angiotensina II são superiores aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e beta bloqueantes. No entanto, os estudos variam entre si em relação ao fármaco escolhido de cada classe, à dosagem e ao tempo de terapêutica utilizados, o que dificulta a sua análise e conclusões.[299–304] Ainda em relação à farmacoterapia, é importante salientar que os diuréticos e vasodilatadores, por exemplo, também alteram a resposta hemodinâmica ao ortostatismo interferindo no volume circulatório efetivo ou relativo.[305, 306]

A idade e o género também podem influenciar a resposta ao ortostatismo. As mulheres jovens geralmente apresentam aumento da atividade parassimpática (vagal) para a regulação cardíaca, em comparação com a predominância da regulação vascular simpática observada nos homens.[307] Com o avançar da idade, a resposta autonómica ao ortostatismo encontra-se diminuída.[307, 308] Para além destas variáveis também a presença de diabetes, doença renal crónica, síndrome de apneia do sono, entre outras, podem influenciar a resposta hemodinâmica.[309–311] Apesar de excluídas da nossa amostra, não podemos deixar de referir que a insuficiência cardíaca, estenose aórtica, hipertensão pulmonar e disritmias, também influenciam a resposta cardiovascular ao ortostatismo.[312–314]

Assim, concluímos que a simples alteração postural pode provocar alterações hemodinâmicas e/ou autonómicas com grande variabilidade interindividual (dependendo das características de cada indivíduo estudado), pelo que os índices da cardiografia de impedância não demonstram a mesma capacidade para o rastreio

de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na posição ortostática.

De forma a evitar alterações no tônus autonómico ou da carga (pré e/ou pós-carga), aconselha-se a realização da cardiografia de impedância na posição supina para rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Face à variabilidade individual e, considerando que os indivíduos hipertensos, no seu dia-a-dia, alternam frequentemente de posição, julgamos importante complementar o estudo da hipertensão e a caracterização hemodinâmica destes doentes com a avaliação por cardiografia de impedância em ortostatismo, sendo necessário que a sua interpretação e aplicação seja realizada doente a doente para otimização da abordagem terapêutica.

Apesar de todo o potencial demonstrado pela cardiografia de impedância, há que realçar a importância de realizar ecocardiografia de rotina em doentes hipertensos, para obter a avaliação básica recomendada, tanto estrutural como funcional, por ecocardiograma.[64] Tendo em conta a complexidade da avaliação da disfunção diastólica (mesmo por ecocardiografia), a cardiografia de impedância na posição supina emerge como uma ferramenta alternativa válida e custo-efetiva para o rastreio da disfunção diastólica, podendo também ser utilizada para monitorizar a evolução do doente.

### **5.5.2 Concordância entre as avaliações obtidas por cardiografia de impedância e ecocardiografia transtorácica**

O principal resultado deste estudo foi uma boa concordância na análise de Bland-Altman para os índices derivados da cardiografia de impedância na posição supina quando comparados com os valores obtidos por ecocardiografia transtorácica. Para além de termos verificado uma correlação muito boa entre estes métodos, a análise de Bland-Altman determinou uma pequena diferença média, clinicamente aceitável, de 0,006 L/min para o débito cardíaco, 0,016 L/min/m<sup>2</sup> para o índice cardíaco, -0,216 ms para o período pré-ejeção, -0,140 ms para o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e -0,00004 para o rácio de tempo sistólico.

A boa concordância encontrada neste estudo poderá ajudar a dissipar dúvidas em relação à utilidade da cardiografia de impedância nos doentes hipertensos. Apesar de existirem muitos artigos publicados acerca das mais valias da cardiografia de impedância e sua aplicabilidade, existem questões que têm condicionado a sua utilização global.[185] Os estudos realizados apresentam, na sua maioria, amostras pequenas, com diferentes características clínicas, em que a concordância e reprodutibilidade de cada variável avaliada pelo exame foi determinada utilizando diferentes procedimentos estatísticos e métodos de referência, com aparelhos de cardiografia de impedância de várias gerações, tendo-se obtido resultados inconsistentes.[185] A ecocardiografia transtorácica tem sido pouco utilizada como método de referência para análise da concordância dos parâmetros avaliados por cardiografia de impedância e os ensaios que o fizeram apresentam resultados díspares, com coeficientes de correlação a variarem entre 0,27 ~ 0,95.[185, 276, 315–318]

Existem poucos estudos que avaliem a concordância de outros parâmetros para além do débito cardíaco.[185] Na literatura encontramos três meta-análises que agrupam a maioria dos estudos que comparam a concordância da avaliação do débito cardíaco por cardiografia de impedância com outros métodos de referência. Fuller e colaboradores analisaram 28 estudos que comparam a cardiografia de impedância com os métodos de Fick e termodiluição, tendo concluído que a cardiografia de impedância tinha um coeficiente de correlação de 0,81.[319] Raaijmakers e colaboradores, numa meta-análise de 112 estudos, determinaram um coeficiente de correlação de 0,82.[320] Recentemente Peyton e colaboradores realizaram uma nova meta-análise dos estudos que comparam a cardiografia de impedância, o doppler esofágico, a análise do contorno da onda de pulso e o método de Fick com o método de termodiluição.[321] Estes autores reportam um coeficiente de correlação de 0,79 e uma diferença média baixa para a cardiografia de impedância que, assim, se revelou superior aos outros métodos não invasivos estudados.[321]

Apesar destes resultados favoráveis, alguns estudos mostraram baixa correlação entre a cardiografia de impedância e os vários métodos de avaliação hemodinâmica, nomeadamente, em doentes obesos, com insuficiência cardíaca, com doença pulmonar obstrutiva crónica, com valvulopatia aórtica, com disritmia, em doentes sépticos, sob ventilação mecânica, pós cirurgia cardíaca, entre

outras.[180, 322–325] Também foram implicadas eventuais interferências no sinal, problemas de hardware que condicionam baixa sensibilidade de deteção de sinal ou mesmo o local de colocação dos elétrodos como potenciais causadores de vieses nas avaliações realizadas por cardiografia de impedância.[326–328] Os desenvolvimentos tecnológicos que têm vindo a ser introduzidos, mostram-se eficazes na sua resolução e ensaios realizados com monitores mais recentes têm mostrado boa concordância com outras técnicas.[324, 329]

Assim, atribuímos a boa concordância encontrada neste estudo, com coeficientes de correlação superiores aos valores globais encontrados nos estudos prévios ( $r = 0,99$ ), com diferenças médias e limites de concordância muito baixos, ao facto de termos: excluído fatores que influenciam as avaliações por cardiografia de impedância, tais como a presença de insuficiência cardíaca, valvulopatia significativa, doença pulmonar obstrutiva crónica moderada a grave, disritmias, entre outras; termos incluído apenas doentes de ambulatório; termos utilizado um monitor de última geração; termos realizado ambos os exames de acordo com um protocolo bem definido e num ambiente clínico controlado, por profissionais com experiência na técnica.

Para além disso, estudos prévios relatam boa reprodutibilidade das avaliações realizadas no próprio dia mas, apenas reprodutibilidade aceitável quando realizadas em dias diferentes ( $r = 0,65 \sim 0,86$ ).[330–332] O facto de o nosso protocolo estabelecer que os exames tinham de ser realizados num curto espaço de tempo (8 dias) e que os doentes não podiam apresentar variações superiores a 5% na frequência cardíaca e 10% na pressão arterial, ao minimizar a variabilidade hemodinâmica, pode, também, ter contribuído para esta elevada concordância entre métodos.

Por outro lado, o estudo da correlação entre os índices derivados da cardiografia de impedância na posição ortostática com as avaliações obtidas por ecocardiografia transtorácica revelou uma correlação baixa a moderada em todos os parâmetros. Não obstante, a análise de Bland-Altman revelou que o débito cardíaco e índice cardíaco apresentavam diferenças médias clinicamente aceitáveis com uma diferença média de 0,028 L/min e -0,012 L/min/m<sup>2</sup>, respetivamente. Já os intervalos de tempo sistólicos demonstraram baixa concordância com a ecocardiografia transtorácica. O período pré-ejeção apresentou uma dife-

rença média de -22,649 ms, o tempo de ejeção uma diferença média de 25,617 ms e o rácio de tempo sistólico uma diferença média de -0,101.

Tal como na análise anterior, a correlação entre os parâmetros avaliados por cardiografia de impedância nas posições supina e ortostática foi baixa a moderada. Por sua vez, a análise Bland-Altman determinou valores semelhantes aos encontrados na análise de concordância entre os índices derivados da cardiografia de impedância em posição ortostática e derivados da ecocardiografia transtorácica. Verificou-se assim, boa concordância entre o débito cardíaco e o índice cardíaco, avaliados por cardiografia de impedância em posição supina e ortostática, com diferenças médias de -0,034 L/min e -0,028 L/min/m<sup>2</sup>, respetivamente. Os restantes parâmetros apresentaram reduzida concordância: o período pré-ejeção teve uma diferença média de -22,433 ms, o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo obteve uma diferença média de 25,757 ms e o rácio de tempo sistólico registou uma diferença média de -0,101.

Os intervalos de tempo sistólico (período pré-ejeção, tempo de ejeção ventricular esquerdo e o seu rácio) têm vindo a apresentar bons resultados na avaliação da função e controlo autonómico cardiovascular devido à sua sensibilidade para revelar alterações inotrópicas, na pré e pós-carga.[333, 334] O período pré-ejeção aumenta com o prolongamento do tempo de elevação da pressão no ventrículo esquerdo e relaciona-se inversamente com o aumento da contractilidade miocárdica.[335] O tempo de ejeção do ventrículo esquerdo relaciona-se com o aumento do retorno venoso, débito cardíaco, volume de ejeção e pós-carga, tendo relação inversa com o aumento da contractilidade miocárdica.[336] O rácio de tempo sistólico tem relação inversa com a fração de ejeção e aumento da contractilidade.[337] Desta forma, os investigadores têm vindo a sugerir a utilização destes parâmetros em várias áreas da avaliação de doentes cardiovasculares como, por exemplo, na avaliação da eficácia de medidas farmacológicas, na avaliação da eficácia da terapêutica de ressincronização cardíaca ou na avaliação de doentes hipertensos.[214, 338–341]

Apesar do provável benefício da sua utilização na prática clínica, existem poucos trabalhos que avaliem ou questionem a acurácia da avaliação dos intervalos de tempo sistólico por cardiografia de impedância e a sua variação com o ortostatismo. Para além disso, a maioria dos estudos foi realizada em indivíduos jovens

e saudáveis, com amostras pequenas, e os resultados foram controversos ou não conclusivos. Na maioria das análises com voluntários saudáveis, verificou-se um aumento do período pré-ejeção e uma redução do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.[342, 343] Outros autores concluíram que, com o ortostatismo, o período pré-ejeção e o tempo de ejeção ventricular esquerdo diminuía em paralelo com o aumento da frequência cardíaca.[287, 344, 345] Smith analisou, no seu estudo, estas variações e concluiu que, em indivíduos saudáveis, caso a frequência cardíaca e a pós-carga se mantivessem constantes, o período pré-ejeção diminuía e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo aumentava com consequente diminuição do rácio de tempo sistólico; caso se verificasse uma diminuição da pré e pós-cargas, com diminuição do volume sanguíneo torácico, o período pré-ejeção aumentava e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo seria menor com consequente aumento do rácio de tempo sistólico. Neste estudo, Smith concluiu ainda que, o exercício provocava encurtamento de ambos os intervalos sistólicos, provavelmente em relação com aumento do estímulo simpático.[344] Cybulski por seu lado, verificou que, em sujeitos saudáveis, o período pré-ejeção não variava com a frequência cardíaca e diminuía com a idade, enquanto o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou uma relação inversa com a frequência cardíaca e aumentou com a idade. Nesta análise concluiu que, em ortostatismo, as alterações dos intervalos de tempo sistólico são o resultado de uma resposta cardiovascular complexa que envolve não só a frequência cardíaca, como, possivelmente, outros fatores como o volume sistólico, a pressão arterial, resistências periféricas ou o retorno venoso.[346] Baseando-se no trabalho de Meijer, coloca a hipótese que estas alterações poderão estar relacionada com os efeitos da idade sob a rigidez cardiovascular, sob as características dos barorreceptores ou na alteração do equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático.[334, 346]

Os únicos estudos que comparam estes parâmetros avaliados por cardiografia de impedância com ecocardiografia transtorácica (ambas as técnicas realizadas em posição supina e em ortostatismo) foram realizados por Cybulski. Estes estudos foram efetuados com indivíduos jovens e saudáveis e mostraram boa correlação entre ambos os métodos de diagnóstico nas duas posições. No estudo em que Cybulski avalia a variação dos intervalos de tempo sistólico com o ortostatismo, registou-se um aumento do período pré-ejeção e uma redução do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.[276, 347]



Apenas um estudo de pequenas dimensões ( $n = 21$ ) analisou a variação destes índices com o ortostatismo numa amostra de doentes hipertensos. Os autores realizaram um estudo caso-controlo com hipertensos jovens, medicados com beta-bloqueante e sem outras comorbilidades tendo concluído que, nesta amostra, não houve diferença significativa nos intervalos de tempo sistólico entre a posição ortostática e supina, enquanto no grupo controlo registou-se aumento do período pré-ejeção e redução do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.[348] Desta forma conclui-se que, apesar da crescente importância dos intervalos de tempo sistólico, ainda é necessário aprofundar o conhecimento da dinâmica das suas alterações com a alteração postural, nomeadamente a sua relação com as diversas comorbilidades, hipertensão arterial incluída, com a idade, entre outras.

O débito cardíaco e índice cardíaco são parâmetros historicamente usados para avaliação de doentes em contexto de cuidados intensivos, devido ao facto de serem avaliados por método de termodiluição, o qual requerer a realização de procedimentos invasivos.[349] Com o evoluir da ecocardiografia transtorácica e mais recentemente da cardiografia de impedância, a avaliação do débito e índice cardíacos estendeu-se a doentes de ambulatório e, caso concreto deste estudo, aos doentes com hipertensão arterial.[174, 214] Nos últimos trinta anos, muitos têm sido os estudos a comparar a concordância entre o débito cardíaco e o índice cardíaco derivados da cardiografia de impedância com o método de termodiluição, mas os resultados nem sempre foram satisfatórios e só mais recentemente, fruto dos avanços tecnológicos, começaram a ser mais consistentes e a mostrar sempre boa correlação com o método de termodiluição permitindo a sua utilização mais disseminada.[176, 182, 183, 350] Os estudos de concordância com a ecocardiografia transtorácica são escassos, com pequenas amostras e os seus resultados conflituosos, o que justifica a realização de novas análises de concordância em populações específicas.[318, 351, 352] A utilização da cardiografia de impedância na avaliação das alterações hemodinâmicas com a mudança postural (passagem da posição supina a ortostatismo) apresentou bons resultados, conseguindo de forma consistente e reproduzível definir alterações hemodinâmicas significativas entre as duas posições, permitindo, assim, uma investigação abrangente da função cardiovascular.[353–358]

Como aprofundado na secção anterior, nos sujeitos saudáveis, com a mudança para a posição ortostática, assiste-se ao aumento da frequência cardíaca, assim

como à redução do volume sistólico, redução do conteúdo de fluido torácico e aumento da vasoconstrição periférica. Desta forma, o aumento da frequência cardíaca compensa a diminuição da pré-carga, mantendo o débito cardíaco constante. Com o aumento das resistências periféricas, consegue-se manter a pressão arterial média dentro de valores normais.[289, 290] A maioria dos estudos que avaliam a resposta hemodinâmica, nomeadamente o débito e o índice cardíacos, com a mudança para ortostatismo, foram realizados para estudar síncope o que nos coloca algumas limitações na sua análise pois, são desenhados para provocar síncope e os resultados são condicionados pelas alterações hemodinâmicas inerentes ao quadro sincopal. No entanto, apesar de existirem ainda poucos estudos nesta área, tem-se verificado tanto em indivíduos saudáveis como em hipertensos, que existe uma resposta hemodinâmica muito variável dependente de vários fatores como a idade, comorbilidades, terapêutica e interações destas com o controlo autonómico do indivíduo.[210, 291, 314]

A nossa amostra é constituída por doentes hipertensos resistentes, polimedicados, com múltiplas comorbilidades como diabetes mellitus, entre outras, que podem influenciar a resposta hemodinâmica à posição ortostática. Desta forma, não é possível valorizar a direção dos valores médios identificados. Como esperávamos, encontrámos diferenças substanciais na resposta cardiovascular e autonómica com esta mudança de posição e, consequentemente, grande variabilidade nos valores medidos.

A análise de Bland-Altman, para além de avaliar a média das diferenças entre dois métodos, complementa esta informação com o estudo da variação das diferenças médias – os limites de concordância, geralmente definidos como a média mais ou menos 2 desvios-padrão. Desta forma, mesmo que a diferença média possa ser pequena ou clinicamente aceitável, se os limites de concordância forem muito afastados, podemos admitir que existe uma grande variação nas avaliações e que o método não é aceitável. Esta análise traduz-se graficamente num gráfico de Bland-Altman, que permite a análise rápida e eficaz da dispersão das diferenças médias.[248]

A avaliação dos limites de concordância e gráficos de dispersão no estudo da concordância entre os índices derivados da cardiografia de impedância na posição supina e ecocardiografia transtorácica mostraram-se clinicamente aceitáveis para

todos os parâmetros: limites de concordância para o débito cardíaco -0,120 e 0,133 L/min, para o índice cardíaco -0,471 e 0,504 L/min/m<sup>2</sup>, para o período pré-ejeção -4,510 e 4,077 ms, para o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo -6,573 e 6,293 ms e para o rácio de tempo sistólico -0,008 e 0,008 ms.

Quando analisados os índices derivados da cardiografia de impedância na posição ortostática com as avaliações obtidas por ecocardiografia transtorácica, a análise de Bland-Altman demonstrou limites de concordância elevados para todos os parâmetros: débito cardíaco -2,036 e 1,980 L/min, índice cardíaco -1,063 e 1,039 L/min/m<sup>2</sup>, período pré-ejeção -66,316 e 21,012 ms, tempo de ejeção -73,194 e 124,429 ms e rácio de tempo sistólico com uma diferença média de -0,296 e 0,094ms.

O mesmo sucedeu quando se realizou a análise de Bland-Altman para concordância entre os índices derivados da cardiografia de impedância na posição ortostática e os índices derivados da cardiografia de impedância na posição supina. Verificou-se a existência de limites de concordância clinicamente elevados para todas as variáveis: -2,033 e 1,964 L/min para o débito cardíaco, -1,148 e 1,099 L/min/m<sup>2</sup> para o índice cardíaco, -65,991 e 21,125 ms para o período pré-ejeção, -72,844 e 124,360 para o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e -0,164 e 0,629 para o rácio de tempo sistólico.

Estes resultados reforçam a insatisfatória concordância entre as diferenças médias dos índices período pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e rácio de tempo sistólico derivados da cardiografia de impedância em posição ortostática, quando comparados com os índices derivados da cardiografia de impedância em posição supina e com a ecocardiografia transtorácica. Para além disso, revelam que o débito cardíaco e o índice cardíaco avaliados por cardiografia de impedância em posição ortostática, quando comparados com a cardiografia de impedância em posição supina e com a ecocardiografia transtorácica, apesar de apresentarem diferenças médias clinicamente aceitáveis, apresentam grande dispersão dos seus resultados e, portanto, não são clinicamente aceitáveis.

Verificamos assim, que não só a concordância entre os métodos não foi totalmente satisfatória com a alteração postural para ortostatismo, como, também, os limites de concordância foram superiores e as manchas de dispersão gráfica mai-

ores. Estes dados sugerem que, a mudança postural para a posição ortostática, introduziu variabilidade significativa nos índices derivados da cardiografia de impedância quando realizada nesta posição. Desta forma, comprovamos a hipótese que colocamos para explicar a má performance da cardiografia de impedância no rastreo de disfunção diastólica quando realizada em posição ortostática e reforçamos a importância da análise individual da resposta reflexa cardiovascular ao ortostatismo. Este estudo não permite tirar conclusões acerca da validade da cardiografia de impedância na posição ortostática. No entanto, as diferenças significativas encontradas entre os índices avaliados por cardiografia de impedância nas posições supina e ortostática e por ecocardiografia transtorácica, indicam que a análise individual dos doentes hipertensos com cardiografia de impedância nas duas posições pode acrescentar informação acerca da resposta patofisiológica de cada um deles, melhorando a sua caracterização hemodinâmica e otimização terapêutica.

Estes resultados atestam que a cardiografia de impedância realizada na posição supina pode ser utilizada como alternativa credível e custo-efetiva à ecocardiografia transtorácica para avaliação e monitorização dos índices derivados relacionados com a função ventricular esquerda em doentes hipertensos. Tal como no estudo anterior, nesta análise verifica-se que o parâmetro com maior concordância é o índice rácio de tempo sistólico, o que reforça a sua validade no rastreo de disfunção diastólica com cardiografia de impedância realizada na posição supina.

Apesar dos excelentes resultados obtidos com a cardiografia de impedância em posição supina e das eventuais vantagens de complementar o exame com o registo em posição ortostática, não devemos esquecer o importante e imprescindível papel da ecocardiografia transtorácica na avaliação estrutural e morfológica do ventrículo esquerdo, para avaliação e caracterização da cardiopatia hipertensiva.

### **5.5.3 Fatores determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos**

Nesta amostra conveniente de doentes hipertensos seguidos em ambulatório, foram identificados a hipertensão arterial não-controlada ou de evolução mais longa, o tabagismo, a remodelagem concêntrica e a hipertrofia excêntrica como fatores determinantes para a ocorrência da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

A idade mais avançada, que na análise univariável apresentava uma associação estatisticamente significativa com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e que é aceite como um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da disfunção diastólica, não mostrou associação no modelo multivariável.[38] Uma hipótese possível para explicar este resultado, é o viés introduzido ao excluir doentes com idade superior a 75 anos e outros doentes com comorbilidades habitualmente associadas ao aumento da idade e à hipertensão arterial, como sejam a cardiopatia isquémica, a fibrilhação auricular ou mesmo a insuficiência cardíaca associada à progressão da disfunção diastólica. Independentemente desta possibilidade, consideramos também a hipótese de a idade dos doentes ter sido excluída deste modelo pelo tempo de evolução da patologia hipertensiva, uma vez que a literatura reforça que a disfunção diastólica resulta de uma pressão arterial elevada mantida ao longo do tempo.[51, 359]

Apesar da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ser bastante comum na hipertensão arterial e de vários estudos apoiarem a sua associação com a progressão para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não existem recomendações específicas para o tratamento da hipertensão em doentes com disfunção diastólica e a evidência sobre comparação entre as várias classes de fármacos anti-hipertensores nesta população de doentes é escassa.[64] Alguns dados apoiam a ideia de que a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e a melhoria dos parâmetros diastólicos pode estar associada a uma diminuição da pressão arterial.[13, 22, 27] Baseados na observação que a diminuição da pressão arterial pode melhorar a disfunção diastólica, muitos estudos têm sido conduzidos com várias classes de anti-hipertensores (no entanto, a grande maioria inclui doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada).[31]

Os moduladores do eixo renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do recetor da angiotensina II e antagonistas do recetor mineralocorticoide) podem melhorar a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo por reduzirem a vasoconstrição e a sobrecarga de volume, prevenindo a hipertrofia e fibrose miocárdica.[154] Estes estudos estão em concordância com os nossos resultados, em que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo está associada a uma pressão arterial sistólica mais elevada ou não-controlada. No entanto, ensaios de grandes dimensões com estes agentes não conseguiram alcançar os seus objetivos principais, e os benefícios prognósticos a médio e longo prazo permanecem controversos.[145, 154, 360]

Na presente amostra, o padrão geométrico associado à disfunção diastólica foi a hipertrofia excêntrica, não se tendo encontrado relação significativa entre a hipertrofia concêntrica e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, ao contrário do que era esperado.[361] A hipertrofia concêntrica tem sido descrita como o padrão geométrico mais associado a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e a hipertrofia ventricular tem sido considerada a resposta natural para a estabilização da função cardíaca na presença de pressão arterial elevada.[362] Nestes doentes, o aumento da pressão arterial causa um aumento na pós-carga e no stress mecânico exercido na parede ventricular. Para normalizar a tensão exercida na parede, há um espessamento compensatório da parede ventricular com um aumento da massa, mas sem aumento do tamanho da cavidade ventricular (hipertrofia concêntrica). No entanto, tem-se vindo a reportar grande heterogeneidade na prevalência dos padrões geométricos entre doentes hipertensos. Contrariamente ao que vinha a ser advogado, e tal como se verifica na nossa amostra, uma revisão recente dos estudos ecocardiográficos realizados em doentes hipertensos revelou que o padrão geométrico mais comum nestes doentes é a geometria normal e a hipertrofia excêntrica é mais prevalente do que a hipertrofia concêntrica (25 vs. 18%).[363]

Atualmente admite-se que o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada está relacionado com a presença de um estado pró-inflamatório sistémico mantido, que provoca stress oxidativo e disfunção endotelial, com desenvolvimento de hipertrofia concêntrica e disfunção contrátil.[45] No entanto, vários estudos com estes doentes documentaram uma prevalência significativa de hipertrofia excêntrica e uma maioria de doentes com geometria

normal, indicando que não se deve desvalorizar o stress provocado pelo volume e pressão arterial no desenvolvimento de insuficiência cardíaca e na definição da geometria ventricular esquerda.[361, 362, 364–366] Para além disso, um estudo recente em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada revelou que este estado inflamatório sistémico e stress oxidativo potenciado pelas comorbilidades dos doentes, quando mantido, está associado a lesões nas artérias coronárias epicárdicas, rarefação microvascular e fibrose.[50] Apesar de terem sido excluídos os doentes com cardiopatia isquémica ou valvular, insuficiência cardíaca ou disritmia, admite-se que nesta amostra persistam estes fenómenos microvasculares coronários mais subtis, associados à presença de comorbilidades (por ex. doença renal crónica, anemia, diabetes mellitus, obesidade). Estas alterações vasculares, associadas ao aumento da pós-carga e stress mecânico (doentes com hipertensão arterial) podem promover o desenvolvimento de hipertrofia excêntrica e explicar, pelo menos parcialmente, os resultados que apresentamos. Assim, no contexto de uma amostra constituída fundamentalmente por doentes com hipertensão resistente ou não-controlada, de longa evolução e com várias outras comorbilidades, observou-se uma maior proporção de doentes com hipertrofia excêntrica do que hipertrofia concêntrica e uma maior associação da primeira com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Por outro lado, a remodelagem concêntrica apresentou uma associação negativa com a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, isto é, no nosso modelo, surge como fator protetor. A remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo, secundária à hipertensão, é uma alteração subtil e precoce na geometria cardíaca caracterizada por aumento da espessura relativa da parede ventricular, mas sem aumento da sua massa muscular.[236] Tal como no nosso estudo, numa sub-análise dos resultados do estudo SILVHIA (*Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs atenolol*), Müller-Brunotte encontrou uma relação inversa entre o aumento da espessura relativa e a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, independentemente dos valores de pressão arterial.[367] Já o aumento da massa muscular tem vindo a ser associado ao desenvolvimento de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.[2, 367, 368] Em vários estudos, quando comparados os hipertensos com geometria do ventrículo esquerdo normal e aqueles com remodelagem concêntrica, não se encontram diferenças nos índices ecocardiográficos relativos às funções sistólica e diastólica

do ventrículo esquerdo.[367, 369–371] Estas investigações corroboram os nossos resultados que identificaram uma relação inversa entre remodelagem concêntrica e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

O tabagismo é referido como um dos principais fatores de risco independentes para a doença cardiovascular e cerebrovascular em doentes hipertensos.[372] O tabaco está associado com um aumento da frequência cardíaca, pressão arterial mais elevada, disfunção endotelial, aterosclerose coronária, podendo ainda aumentar o consumo de oxigénio pelo miocárdico.[373] Alguns autores descreveram ainda um aumento da resistência vascular coronária e sistémica, redução do fluxo sanguíneo coronário e a hipótese de vasospasmo coronário, associados aos hábitos tabágicos.[374–376] Em paralelo com o reconhecimento crescente da importância da disfunção diastólica, tem surgido também evidência sobre a relação entre o tabagismo e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com doença arterial coronária. Estes achados sugerem que, em doentes com cardiopatia coronária, a redução do fluxo sanguíneo coronário causa um desequilíbrio entre as necessidades e a disponibilidade de oxigénio, prejudicando a função diastólica.[376, 377] Um mecanismo semelhante pode ser responsável pela disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes fumadores, sem outras doenças. Apesar desta hipótese, os estudos sobre a disfunção diastólica nesta população de doentes são escassos e os resultados discordantes.[378–381] Estes dados explicam os resultados do presente estudo, que identificou o tabagismo como o segundo fator determinante mais importante para a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo numa amostra de doentes hipertensos que suporta esta relação.

Apesar de não estarem presentes no modelo multivariável final, na análise univariável algumas características foram associadas à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, nomeadamente a doença renal crónica, anemia, hiperuricemia e tratamento com moduladores do eixo renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do recetor da angiotensina II e antagonistas do recetor mineralocorticoide). Doentes com insuficiência renal crónica habitualmente apresentam uma disfunção diastólica mais grave, independentemente dos seus valores de pressão arterial ou da massa do ventrículo esquerdo, e a sua presença tem uma correlação inversa com os valores da taxa de filtração glomerular.[382, 383] Os investigadores nesta área consi-



deram como hipótese, que a prevalência elevada de disfunção diastólica esteja associada com o aumento da rigidez aórtica, com a alteração do metabolismo do cálcio e com a sobrecarga de volume, que são frequentes nesta população de doentes.[382, 384] Em paralelo, os distúrbios do metabolismo ósseo, inerentes à fase avançada da insuficiência renal, podem aumentar a rigidez arterial, ampliando o risco e a probabilidade de eventos cardiovasculares. A anemia é um fator de risco independente comprovado para o desenvolvimento de patologia cardiovascular.[385, 386] Estudos recentes descrevem a sua associação com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Os investigadores nesta área especulam que a associação da anemia com a disfunção diastólica do ventrículo baseia-se no aumento da atividade simpática e inotrópica, estimulada pela anemia, que provoca a remodelagem dos miócitos e vasculatura cardíaca, produzindo tensão na parede ventricular e consequente aumento da massa do ventrículo esquerdo em paralelo com o desenvolvimento da rigidez cardíaca.[387, 388] Em alternativa, a anemia pode causar toxicidade miocárdica direta e distensão cardíaca indireta através da retenção de sal e água.[389]

Como na presente amostra, tem sido descrito que os doentes com valores elevados de ácido úrico apresentam uma prevalência mais elevada de disfunção diastólica. No entanto, os mecanismos subjacentes ainda estão mal-esclarecidos. Alguns investigadores defendem que uma possível explicação consiste na lesão endotelial mediada pelos radicais livres resultantes do aumento da atividade da xantina-oxidase, uma vez que elevados níveis séricos desta enzima foram associados a um aumento da massa do ventrículo esquerdo, aumento das dimensões telediastólicas e da espessura do septo interventricular.[390–392]



## Capítulo 6

# Qualidades e limitações do estudo

O presente estudo observacional apresenta algumas limitações:

- Os dois exames foram realizados dentro de um intervalo de oito dias consecutivos. Para minimizar esta possível limitação, avaliações com variações superiores a 10% na pressão arterial ou superiores a 5% na frequência cardíaca não foram consideradas;
- Por questões éticas, o estudo realizado foi uma análise de concordância e não estritamente um estudo de validação. Os índices derivados da cardiografia de impedância foram comparados aos derivados da ecocardiografia transtorácica que não é o método *gold standard*, mas sim o método usado na prática clínica diária;
- Apesar da amostra ter sido recrutada de forma não-consecutiva e por conveniência dos investigadores, todos os doentes respeitaram critérios estritos de inclusão e exclusão e foram submetidos aos mesmos protocolos de avaliação;
- O estudo de concordância entre as avaliações foi uma análise post-hoc, baseada nos dados colhidos para o estudo de avaliação da capacidade da

cardiografia de impedância para diagnosticar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos. Como tal, a amostra foi calculada para atingir um objetivo diferente;

- Pelo mesmo motivo, a dimensão da amostra não foi calculada para definir os determinantes de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Assim, pode-se considerar que, tendo em conta as pequenas dimensões da amostra, esta pode não ter força suficiente para analisar algumas das variáveis estudadas para que sejam estatisticamente relevantes. Ainda assim, o modelo multivariável encontrado apresenta um elevado poder discriminador, que deve ser reconhecido.

Dentro dos pontos fortes mais significativos do presente estudo, encontram-se:

- Amostra formada por doentes de ambulatório seguidos em consulta específica de um hospital terciário de referência;
- Inclusão de doentes com hipertensão de difícil controlo e com maior gravidade, que são aqueles que, a curto prazo, mais beneficiarão da realização de cardiografia de impedância e da aplicação dos resultados deste estudo;
- Critérios estritos de inclusão e exclusão estritos;
- Exclusão de doentes mais idosos (devido à influência da idade na fisiopatologia da disfunção diastólica) e de outras patologias cardíacas que pudessem ser responsáveis pelo desenvolvimento e evolução da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo;
- Execução dos exames em ambiente clínico controlado, por profissionais experientes e sob protocolos bem definidos, garantindo a consistência e reprodutibilidade do estudo.

## Capítulo 7

### Conclusões e perspectivas futuras

A cardiografia de impedância na posição supina pode ser usada com precisão para o rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos, através dos seguintes parâmetros: rácio de tempo sistólico, período de pré-ejeção, tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e onda D. No presente estudo, o rácio de tempo sistólico apresentou a capacidade discriminativa mais elevada que os outros parâmetros com uma sensibilidade de 99,0%, especificidade de 90,9% e com um valor preditivo de 98% apresentando apenas com um falso negativo. Por este motivo, recomenda-se o uso do rácio de tempo sistólico como ferramenta de rastreio para a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Estudos adicionais, sobre a aplicação e interpretação de testes de diagnóstico para a avaliação da disfunção diastólica, irão provavelmente aumentar o nosso entendimento sobre a fisiopatologia e hemodinâmica da hipertensão. É também importante demonstrar, que a deteção precoce e o início do tratamento das características hemodinâmicas podem ser favoráveis à evolução do doente, e eventualmente reduzir a morbilidade e mortalidade associadas à hipertensão arterial e à disfunção diastólica.

O estudo de concordância permitiu-nos confirmar que os intervalos de tempo

sistólico, débito cardíaco e índice cardíaco apresentam boa concordância com o ecocardiograma transtorácico (que é o exame standard na prática clínica) quando realizados na posição supina. Na comparação entre o ecocardiograma e a cardiografia de impedância na posição ortostática, o estudo de concordância apresentou dispersão dos resultados obtidos, refletindo a variabilidade da resposta dos parâmetros hemodinâmicos à alteração postural. Estudos futuros poderão ser úteis para compreender melhor as variações da resposta cardiovascular e o significado destes mecanismos hemodinâmicos e fisiopatológicos para o desenvolvimento da hipertensão arterial, remodelagem e disfunção cardíacas. Já na posição supina, a análise Bland-Altman mostrou resultados consistentes, com diferença média clinicamente aceitável e intervalos de concordância próximos. Assim, a cardiografia de impedância na posição supina pode ser utilizada para avaliar com precisão a performance ventricular em doentes hipertensos.

Por se tratar de um exame de fácil realização e menores custos, a cardiografia de impedância pode emergir como uma ferramenta útil na prática clínica, nomeadamente no acompanhamento de doentes com hipertensão não controlada ou resistente. Num mundo de recursos limitados, interessa ter em conta a melhor forma de prestar cuidados de saúde de qualidade, de acordo com o estado da arte e dentro das limitações materiais e humanas existentes. Não obstante, esta técnica não substitui a ecocardiografia transtorácica, que permite uma avaliação da estrutura e função cardíacas, fundamental, por exemplo, na avaliação inicial dos doentes com hipertensão arterial, nos casos de cardiopatia isquêmica ou valvular.

A hipertensão não controlada ou de longa evolução, a hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo e o tabagismo foram importantes fatores determinantes para a ocorrência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na nossa amostra de doentes com hipertensão arterial grave. A remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo mostrou-se protetora. A caracterização correta dos doentes hipertensos e a intervenção precoce nos fatores modificáveis é importante na abordagem clínica destes doentes, podendo melhorar evolução e prognóstico destes doentes a médio e a longo prazo.

Estudos futuros na área da cardiografia de impedância vão aumentar a nossa compreensão sobre a fisiopatologia e alterações hemodinâmicas da hipertensão arterial, sobre a importância da sua variabilidade postural e demonstrar que o

diagnóstico precoce e tratamento das características hemodinâmicas têm um impacto positivo na evolução dos doentes, reduzindo a morbidade e mortalidade associadas à hipertensão arterial.





## Resumo

A cardiografia de impedância é um exame complementar de diagnóstico de fácil execução e não dependente do operador, já utilizado no estudo da hipertensão arterial e na otimização da terapêutica anti-hipertensiva, com boa relação custo-eficácia. Trata-se de uma técnica que evoluiu muito nos últimos anos tornando-se um meio atrativo e económico para mudar a nossa abordagem clínica ao doente hipertenso. No entanto, faltam ensaios clínicos capazes de gerar consenso quanto ao seu real valor e aplicabilidade na prática clínica, justificando a sua utilização em larga escala.

A hipertensão arterial é responsável por elevada morbilidade e mortalidade. A sua progressão para insuficiência cardíaca envolve o desenvolvimento de disfunção diastólica, geralmente avaliada por ecocardiografia, um exame moroso, tecnicamente exigente e que requer um operador experiente. Estas exigências, têm limitado o seu uso no rastreio de disfunção diastólica e, consequentemente, a nossa compreensão da sua evolução e resposta a terapêutica. Assim, propusemos a estudar o potencial da cardiografia de impedância para rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo comparando-a com o método atualmente utilizado para esse efeito na prática clínica habitual – a ecocardiografia transtorácica.

Para cumprirmos o objetivo definido, estudámos uma população de 157 doentes de ambulatório, recrutados de consultas de hipertensão arterial e risco vascular de um centro hospitalar terciário, que foram submetidos sistematicamente a ecocardiografia transtorácica e cardiografia de impedância em posição supina e ortostática. Foram recrutados doentes com hipertensão avançada, sem história ou evidência de outras comorbilidades cardiovasculares, nomeadamente

sem insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica, valvulopatia, disritmia, entre outras. Para além disso, estudámos a concordância entre os valores obtidos pelas duas técnicas e determinámos as variáveis associadas a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

O presente estudo permitiu-nos chegar a várias conclusões:

- A cardiografia de impedância na posição supina pode ser usada com precisão para o rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos recomendando-se, para tal, a utilização do parâmetro rácio de tempo sistólico;
- Os intervalos de tempo sistólico, débito cardíaco e índice cardíaco avaliados por cardiografia de impedância na posição supina apresentam boa concordância com o ecocardiograma transtorácico. Por outro lado, a comparação entre o a cardiografia de impedância na posição ortostática e o ecocardiograma realizado na posição supina apresentou dispersão dos resultados obtidos, refletindo a variabilidade da resposta dos parâmetros hemodinâmicos à alteração postural;
- No que concerne os fatores associados ao desenvolvimento de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, concluímos que a hipertensão não-controlada ou de longa evolução, a hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo e o tabagismo foram fatores determinantes para a ocorrência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo na nossa amostra de doentes; a remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo mostrou-se protetora.

Tendo definido a cardiografia de impedância como exame útil no rastreio de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, este exame pode emergir como uma ferramenta útil na prática clínica, nomeadamente no acompanhamento de doentes com hipertensão não-controlada ou resistente. Será importante, no futuro, compreender a evolução da disfunção diastólica e demonstrar que a deteção precoce de disfunção diastólica e tratamento das alterações hemodinâmicas poderá ser benéfico na evolução da cardiopatia hipertensiva e, eventualmente, reduzir a morbilidade e mortalidade associadas.

# Summary

Impedance cardiography is an easy, non-operator dependent and cost-effective diagnostic test, already used in the study of arterial hypertension and antihypertensive therapy optimization. It's a technique that has evolved in recent years, becoming an attractive and economical way to change our clinical approach to the hypertensive patient. However, there is a lack of clinical trials able to generate consensus on their real value and applicability in clinical practice, justifying its large-scale use.

Hypertension is responsible for high morbidity and mortality. Its progression to heart failure involves the development of diastolic dysfunction, usually evaluated by echocardiography, a time-consuming and technically demanding examination, demanding an experienced operator. These requirements have limited its use in the screening of diastolic dysfunction and hence our understanding of diastolic dysfunction evolution and response to therapy. Thus, we proposed to study the impedance cardiography potential for left ventricular diastolic dysfunction screening, comparing it with the currently used method for this effect in routine clinical practice – the transthoracic echocardiography.

To reach the defined objective, we studied a population of 157 outpatients recruited from arterial hypertension and vascular risk consultations of a tertiary hospital, who were systematically submitted to transthoracic echocardiography and impedance cardiography in the supine and orthostatic position. Patients with advanced hypertension without history or evidence of other cardiovascular comorbidities, including without heart failure, ischemic heart disease, valvulopathy, dysrhythmia, among others, were recruited. In addition, we studied the

agreement between the values obtained by the two techniques and determined the variables associated with left ventricular diastolic dysfunction.

The present study allowed us to reach several conclusions:

- Impedance cardiography in supine position can be used with precision for the screening of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. We recommended the use of the parameter systolic time ratio;
- The systolic time intervals, cardiac output and cardiac index evaluated by impedance cardiography in the supine position show good agreement with transthoracic echocardiography. On the other hand, the comparison between the impedance cardiography in the orthostatic position and the supine echocardiography showed a dispersion of the results obtained, reflecting the variability of the hemodynamic parameters response to postural change;
- Regarding the factors associated with the development of left ventricular diastolic dysfunction, we concluded that uncontrolled or long-term hypertension, left ventricular eccentric hypertrophy and smoking were determining factors for the occurrence of left ventricular diastolic dysfunction in our sample; left ventricle concentric remodeling was a protective factor.

Having defined impedance cardiography as an useful exam in left ventricular diastolic dysfunction screening, it may emerge in clinical practice, particularly in the follow-up of patients with uncontrolled or resistant hypertension. It will be important, in the future, to understand the evolution of diastolic dysfunction and to demonstrate that its early detection and treatment of hemodynamic changes may be beneficial in the evolution of hypertensive cardiopathy and possibly reduce the associated morbidity and mortality.

# Bibliografia

- [1] Thomas D Giles, Bradford C Berk, Henry R Black, Jay N Cohn, John B Kostis, Joseph L Izzo, and Michael A Weber. Expanding the definition and classification of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 7(9): 505–512, 2005.
- [2] Fetnat M Fouad, J Marek Slominski, and Robert C Tarazi. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, 3(6): 1500–1506, 1984.
- [3] Walter J Paulus, Carsten Tschöpe, John E Sanderson, Cesare Rusconi, Frank A Flachskampf, Frank E Rademakers, Paolo Marino, Otto A Smiseth, Gilles De Keulenaer, Adelino F Leite-Moreira, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the european society of cardiology. *European heart journal*, 28(20):2539–2550, 2007.
- [4] Karen Hogg, Karl Swedberg, and John McMurray. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(3): 317–327, 2004.
- [5] Carolyn SP Lam, Erwan Donal, Elisabeth Kraigher-Krainer, and Ramachandran S Vasan. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*, 13(1):18–28, 2011.

- [6] Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John GF Cleland, Andrew JS Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, et al. 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc) developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *European heart journal*, 37(27):2129–2200, 2016.
- [7] Daniel Levy, Martin G Larson, Ramachandran S Vasan, William B Kannel, and Kalon KL Ho. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*, 275(20):1557–1562, 1996.
- [8] Katherine T Mills, Joshua D Bundy, Tanika N Kelly, Jennifer Reed, Patricia M Kearney, Kristi Reynolds, Jing Chen, and Jiang He. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries, 2015.
- [9] Jorge Polonia, Luis Martins, Fernando Pinto, and Jose Nazare. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in portugal: changes over a decade. the physa study. *Journal of hypertension*, 32(6):1211–1221, 2014.
- [10] Gysèle S Bleumink, Anneke M Knetsch, Miriam CJM Sturkenboom, Sabine MJM Straus, Albert Hofman, Jaap W Deckers, Jacqueline CM Witteman, and Bruno H Ch Stricker. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The rotterdam study. *European heart journal*, 25(18):1614–1619, 2004.
- [11] Arend Mosterd and Arno W Hoes. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9):1137–1146, 2007.
- [12] Dariush Mozaffarian, Emelia J Benjamin, Alan S Go, Donna K Arnett, Michael J Blaha, Mary Cushman, Sandeep R Das, Sarah de Ferranti, Jean-Pierre Després, Heather J Fullerton, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics–2016 update: A report from the american heart association. *Circulation*, 133(4):447–454, 2016.

- [13] Margaret M Redfield, Steven J Jacobsen, John C Burnett Jr, Douglas W Mahoney, Kent R Bailey, and Richard J Rodeheffer. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*, 289(2):194–202, 2003.
- [14] Evelien ES van Riet, Arno W Hoes, Kim P Wagenaar, Alexander Limburg, Marcel AJ Landman, and Frans H Rutten. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. a systematic review. *European journal of heart failure*, 18(3): 242–252, 2016.
- [15] Donald M Lloyd-Jones, Martin G Larson, Eric P Leip, Alexa Beiser, Ralph B D’agostino, William B Kannel, Joanne M Murabito, Ramachandran S Vasan, Emelia J Benjamin, and Daniel Levy. Lifetime risk for developing congestive heart failure. *Circulation*, 106(24):3068–3072, 2002.
- [16] Paul A Heidenreich, Nancy M Albert, Larry A Allen, David A Bluemke, Javed Butler, Gregg C Fonarow, John S Ikonomidis, Olga Khavjou, Marvin A Konstam, Thomas M Maddox, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states. *Circulation: Heart Failure*, 6(3):606–619, 2013.
- [17] Mariell Jessup and Susan C Brozena. Guidelines for the management of heart failure: differences in guideline perspectives. *Cardiology clinics*, 25 (4):497–506, 2007.
- [18] Anh L Bui, Tamara B Horwich, and Gregg C Fonarow. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 8(1):30–41, 2011.
- [19] Maria G Crespo-Leiro, Stefan D Anker, Aldo P Maggioni, Andrew J Coats, Gerasimos Filippatos, Frank Ruschitzka, Roberto Ferrari, Massimo Francesco Piepoli, Juan F Delgado Jimenez, Marco Metra, et al. European society of cardiology heart failure long-term registry (esc-hf-lt): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European journal of heart failure*, 18(6):613–625, 2016.
- [20] Pardeep S Jhund, Kate MacIntyre, Colin R Simpson, James D Lewsey, Simon Stewart, Adam Redpath, James WT Chalmers, Simon Capewell, and John JV McMurray. Long-term trends in first hospitalization for heart

failure and subsequent survival between 1986 and 2003. *Circulation*, 119(4):515–523, 2009.

- [21] Fátima Ceia, Cândida Fonseca, Teresa Mota, Humberto Morais, Fernando Matias, Catarina Costa, and António G Oliveira. Aetiology, comorbidity and drug therapy of chronic heart failure in the real world: the epica substudy. *European Journal of Heart Failure*, 6(6):801–806, 2004.
- [22] Garvan C Kane, Barry L Karon, Douglas W Mahoney, Margaret M Redfield, Veronique L Roger, John C Burnett, Steven J Jacobsen, and Richard J Rodeheffer. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *Jama*, 306(8):856–863, 2011.
- [23] Roberto Ferrari, Michael Böhm, John GF Cleland, Walter JS Paulus, Burkert Pieske, Claudio Rapezzi, and Luigi Tavazzi. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *European journal of heart failure*, 17(7):665–671, 2015.
- [24] Walter P Abhayaratna, Thomas H Marwick, Wayne T Smith, and Niels G Becker. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*, 92(9):1259–1264, 2006.
- [25] M Fischer, A Baessler, HW Hense, C Hengstenberg, M Muscholl, S Holmer, A Doring, U Broeckel, G Riegger, and H Schunkert. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: results from a doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *European Heart Journal*, 24(4):320–328, 2003.
- [26] Tatiana Kuznetsova, Lieven Herbots, Begoña López, Yu Jin, Tom Richart, Lutgarde Thijs, Arantxa González, Marie-Christine Herregods, Robert H Fagard, Javier Díez, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circulation: Heart Failure*, 2(2):105–112, 2009.
- [27] Gerard P Aurigemma, John S Gottdiener, Lynn Shemanski, Julius Gardin, and Dalane Kitzman. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(4):1042–1048, 2001.



- [28] Theophilus E Owan, David O Hodge, Regina M Herges, Steven J Jacobsen, Veronique L Roger, and Margaret M Redfield. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 355(3):251–259, 2006.
- [29] Andrew Sharp, Robyn Tapp, Darrel P Francis, Simon A McG Thom, Alun D Hughes, Alice V Stanton, Andrew Zambanini, Nish Chaturvedi, Sheila Byrd, Neil R Poulter, et al. Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension: an ascot (anglo-scandinavian cardiac outcomes trial) substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(12):1015–1021, 2008.
- [30] Abhinav Dhingra, Aayushi Garg, Simrat Kaur, Saurav Chopra, Jaspreet Singh Batra, Ambarish Pandey, Antoine H Chaanine, and Sunil K Agarwal. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports*, 11(4):354–365, 2014.
- [31] R Nazário Leão and P Marques da Silva. Diastolic dysfunction in hypertension. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 2017.
- [32] Wilson Nadruz, Amil M Shah, and Scott D Solomon. Diastolic dysfunction and hypertension. *Medical Clinics*, 101(1):7–17, 2017.
- [33] P Verdecchia, G Schillaci, M Guerrieri, F Boldrini, C Gatteschi, G Benemio, and C Porcellati. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *European heart journal*, 11(8):679–691, 1990.
- [34] Kristian Wachtell, Gunnar Smith, Eva Gerds, Björn Dahlöf, Markku S Nieminen, Vasilios Papademetriou, Jonathan N Bella, Hans Ibsen, Jens Rokkedal, and Richard B Devereux. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the life study). *The American journal of cardiology*, 85(4):466–472, 2000.
- [35] Giovanni De Simone, Dalane W Kitzman, Marcello Chinali, Albert Oberman, Paul N Hopkins, Dabeeru C Rao, Donna K Arnett, and Richard B Devereux. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the hypergen study. *European heart journal*, 26(10):1039–1045, 2004.

- [36] Alberto Zanchetti, Cesare Cuspidi, Lisa Comarella, Enrico Agabiti Rosei, Ettore Ambrosioni, Massimo Chiariello, Gastone Leonetti, Giuseppe Mancia, Achille C Pessina, Antonio Salvetti, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the apros-diadys study. *Journal of hypertension*, 25(10):2158–2167, 2007.
- [37] Sebastiano Sciarretta, Francesco Paneni, Giuseppino M Ciavarella, Luciano De Biase, Francesca Palano, Rossella Baldini, Giovanni Quarta, Giuliano Tocci, Umberto Benedetto, Andrea Ferrucci, et al. Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *American journal of hypertension*, 22(4):437–443, 2009.
- [38] Frank Lloyd Dini, Maurizio Galderisi, Stefano Nistri, Simona Buralli, Piercarlo Ballo, Donato Mele, Luigi Paolo Badano, Pompilio Faggiano, Cesare de Gregorio, Gian Marco Rosa, et al. Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: the sphere study. *International journal of cardiology*, 168(4):3351–3358, 2013.
- [39] Thomas H Marwick, Thierry C Gillebert, Gerard Aurigemma, Julio Chirinos, Genevieve Derumeaux, Maurizio Galderisi, John Gottdiener, Brian Haluska, Elizabeth Ofili, Patrick Segers, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the european association of cardiovascular imaging (eacvi) and the american society of echocardiography (ase). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(6):577–605, 2015.
- [40] WILLIAM Grossman, DONALD Jones, and LP McLaurin. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *Journal of Clinical Investigation*, 56(1):56, 1975.
- [41] Chari YT Hart, Donna M Meyer, Henry D Tazelaar, Joseph P Grande, John C Burnett Jr, Philippe R Housmans, and Margaret M Redfield. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. *Circulation*, 104(2):215–220, 2001.

- [42] Bradford C Berk, Keigi Fujiwara, and Stephanie Lehoux. Ecm remodeling in hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Investigation*, 117(3):568, 2007.
- [43] Francis G Spinale. Bioactive peptide signaling within the myocardial interstitium and the matrix metalloproteinases, 2002.
- [44] Michael R Zile and Dirk L Brutsaert. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part ii. *Circulation*, 105(12):1503–1508, 2002.
- [45] Walter J Paulus and Carsten Tschöpe. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(4):263–271, 2013.
- [46] Sandra Sanders-van Wijk, Vanessa van Empel, Nasser Davarzani, Micha T Maeder, Rolf Handschin, Matthias E Pfisterer, Brunner-La Rocca, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*, 17(10):1006–1014, 2015.
- [47] Constantijn Franssen, Sophia Chen, Andreas Unger, H Ibrahim Korkmaz, Gilles W De Keulenaer, Carsten Tschöpe, Adelino F Leite-Moreira, René Musters, Hans WM Niessen, Wolfgang A Linke, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 4(4):312–324, 2016.
- [48] Loek van Heerebeek, Nazha Hamdani, Inês Falcão-Pires, Adelino F Leite-Moreira, Mark PV Begieneman, Jean GF Bronzwaer, Jolanda van der Velde, Ger JM Stienen, Gerrit J Laarman, Aernout Somsen, et al. Low myocardial protein kinase g activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, pages CIRCULATIONAHA–111, 2012.
- [49] Wolfgang A Linke and Nazha Hamdani. Gigantic business. *Circulation research*, 114(6):1052–1068, 2014.
- [50] Selma F Mohammed, Saad Hussain, Sultan A Mirzoyev, William D Edwards, Joseph J Maleszewski, and Margaret M Redfield. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 131(6):550–559, 2015.

- [51] Franz H Messerli, Stefano F Rimoldi, and Sripal Bangalore. The transition from hypertension to heart failure: Contemporary update. *JACC: Heart Failure*, 2017.
- [52] R Sacha Bhatia, Jack V Tu, Douglas S Lee, Peter C Austin, Jiming Fang, Annick Haouzi, Yanyan Gong, and Peter P Liu. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New England Journal of Medicine*, 355(3):260–269, 2006.
- [53] Meta analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*, 33(14):1750–1757, 2011.
- [54] Barry A Borlaug. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases, 2013.
- [55] Frank R Heinzel, Felix Hohendanner, Ge Jin, Simon Sedej, and Frank Edelmann. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology*, 119(10):1233–1242, 2015.
- [56] Nathaniel M Hawkins, Duolao Wang, John JV McMurray, Marc A Pfeffer, Karl Swedberg, Christopher B Granger, Salim Yusuf, Stuart J Pocock, Jan Östergren, Eric L Michelson, et al. Prevalence and prognostic implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in heart failure: evidence from the charm programme. *Heart*, 93(1):59–64, 2007.
- [57] Carolyn SP Lam, Jasmine Grewal, Barry A Borlaug, Steve R Ommen, Garvan C Kane, Robert B McCully, and Patricia A Pellikka. Size, shape, and stamina. *Hypertension*, 55(5):1143–1149, 2010.
- [58] Chari YT Hart and Margaret M Redfield. Diastolic heart failure in the community. *Current cardiology reports*, 2(5):461–469, 2000.
- [59] Dirk L Brutsaert and Stanislas U Sys. Diastolic dysfunction in heart failure. *Journal of cardiac failure*, 3(3):225–242, 1997.
- [60] Sherif F Nagueh, Christopher P Appleton, Thierry C Gillebert, Paolo N Marino, Jae K Oh, Otto A Smiseth, Alan D Waggoner, Frank A Flachskampf, Patricia A Pellikka, and Arturo Evangelisa. Recommendations for

the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10(2):165–193, 2009.

- [61] Sanjiv J Shah, Rebecca Cogswell, John J Ryan, and Kavita Sharma. How to develop and implement a specialized heart failure with preserved ejection fraction clinical program. *Current cardiology reports*, 18(12):122, 2016.
- [62] Tarun Pandey, Mohan Mallikarjuna Rao Edupuganti, Alapati Sindhura, and Shelly Lensing. Comparison of regional and global cardiac mri diastolic strain rates with echo grading of diastolic dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18(1):P193, 2016.
- [63] Janet Wei, Puja K Mehta, Chrisandra Shufelt, YuChing Yang, Edward Gill, Ravi Kahlon, Galen Cook-Wiens, Margo Minissian, Saibal Kar, Louise Thomson, et al. Diastolic dysfunction measured by cardiac magnetic resonance imaging in women with signs and symptoms of ischemia but no obstructive coronary artery disease. *International journal of cardiology*, 220:775–780, 2016.
- [64] Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redón, Alberto Zanchetti, Michael Böhm, Thierry Christiaens, Renata Cifkova, Gui De Backer, Anna Dominiczak, et al. The 2013 esh/esc guidelines for the management of arterial hypertension. *EUROPEAN HEART JOURNAL*, 34(28):2159–2219, 2013.
- [65] Niraj Parekh and Alan S Maisel. Utility of b-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Current opinion in cardiology*, 24(2):155–160, 2009.
- [66] Siu-Hin Wan, Mark W Vogel, and Horng H Chen. Pre-clinical diastolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(5):407–416, 2014.
- [67] Rungroj Krittayaphong, Thananya Boonyasirinant, Pairash Saiviroonporn, Prajak Thanapiboonpol, Supaporn Nakyen, and Suthipol Udompunturak. Correlation between nt-pro bnp levels and left ventricular wall stress, sphericity index and extent of myocardial damage: a magnetic resonance imaging study. *Journal of cardiac failure*, 14(8):687–694, 2008.

- [68] Ulf Dahlström. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *European journal of heart failure*, 6(3):281–287, 2004.
- [69] Philip M Mottram, Rodel Leano, and Thomas H Marwick. Usefulness of b-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *The American journal of cardiology*, 92(12):1434–1438, 2003.
- [70] Margaret M Redfield, Richard J Rodeheffer, Steven J Jacobsen, Douglas W Mahoney, Kent R Bailey, and John C Burnett. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Circulation*, 109(25):3176–3181, 2004.
- [71] Tiemin Wei, Chunlai Zeng, Liping Chen, Qunying Chen, Ruiying Zhao, Ganxin Lu, Chunling Lu, and Lexin Wang. Bedside tests of b-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *European journal of heart failure*, 7(1):75–79, 2005.
- [72] Ilgin Karaca, Erden Gulcu, Mustafa Yavuzkir, Necati Dagli, Erdogan Ilkay, Yilmaz Ozbay, Ahmet Isik, and Nadi Arslan. B-type natriuretic peptide level in the diagnosis of asymptomatic diastolic dysfunction/asemptomatik diyastolik kalp yetersizliginin tanisinda b-tip natriuretik peptid duzeyleri. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*, 7(3): 262–268, 2007.
- [73] Dimitrios Th Kremastinos, Eftihia Hamodraka, John Parissis, Dimitrios Tsiapras, Kleanthi Dima, and Alan Maisel. Predictive value of b-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in  $\beta$ -thalassemia major. *American heart journal*, 159(1):68–74, 2010.
- [74] FOTIS K Panou, VASILIKI K Kotseroglou, JA Lakoumentas, STAVROULA A Chrysanthopoulou, JOHN A Armeniakos, THEODORA Stratigou, HELEN Veve, and Apostolos A Zacharoulis. Significance of brain natriuretic peptide in the evaluation of symptoms and the degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*, 47(6):344–351, 2006.

- [75] Serpil Eroglu, Aylin Yildirim, Huseyin Bozbas, Alp Aydinalp, Gaye Ulubay, Olcay Eldem, Vahide Simsek, Bulent Ozin, and Haldun Muderrisoglu. Brain natriuretic peptide levels and cardiac functional capacity in patients with dyspnea and isolated diastolic dysfunction. *International heart journal*, 48 (1):97–106, 2007.
- [76] Clyde W Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E Casey, Mark H Drazner, Gregg C Fonarow, Stephen A Geraci, Tamara Horwich, James L Januzzi, et al. 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure. *Circulation*, pages CIR–0b013e31829e8776, 2013.
- [77] Clyde W Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E Casey, Monica M Colvin, Mark H Drazner, Gerasimos S Filippatos, Gregg C Fonarow, Michael M Givertz, et al. 2017 acc/aha/hfsa focused update of the 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america. *Circulation*, 136(6):e137–e161, 2017.
- [78] Hui Gong, Xin Wang, Yi-Jun Shi, Wen-Jing Shang, Yi Ling, Li-Jian Pan, and Hai-Ming Shi. Correlation between brain natriuretic peptide levels and the prognosis of patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Experimental and therapeutic medicine*, 11(6):2583–2589, 2016.
- [79] Emmert Roberts, Andrew J Ludman, Katharina Dworzynski, Abdallah Al-Mohammad, Martin R Cowie, John JV McMurray, and Jonathan Mant. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *bmj*, 350:h910, 2015.
- [80] Si-Hyuck Kang, Jin Joo Park, Dong-Ju Choi, Chang-Hwan Yoon, Il-Young Oh, Seok-Min Kang, Byung-Su Yoo, Eun-Seok Jeon, Jae-Joong Kim, Myeong-Chan Cho, et al. Prognostic value of nt-probnp in heart failure with preserved versus reduced ef. *Heart*, pages heartjnl–2015, 2015.
- [81] Dirk J van Veldhuisen, Gerard CM Linssen, Tiny Jaarsma, Wiek H van Gilst, Arno W Hoes, Jan GP Tijssen, Walter J Paulus, Adriaan A Voors, and Hans L Hillege. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart

- failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(14):1498–1506, 2013.
- [82] Urban Alehagen, Ulf Dahlström, Jens F Rehfeld, and Jens P Goetze. Pro-a-type natriuretic peptide, proadrenomedullin, and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide used in a multimarker strategy in primary health care in risk assessment of patients with symptoms of heart failure. *Journal of cardiac failure*, 19(1):31–39, 2013.
- [83] Stephan Haehling, Gerasimos S Filippatos, Jana Papassotiriou, Mariantonietta Cicoira, Ewa A Jankowska, Wolfram Doehner, Piotr Rozentryt, Corrado Vassanelli, Joachim Struck, Waldemar Banasiak, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 12(5):484–491, 2010.
- [84] Stephan von Haehling, Ewa A Jankowska, Nils G Morgenthaler, Corrado Vassanelli, Luisa Zanolla, Piotr Rozentryt, Gerasimos S Filippatos, Wolfram Doehner, Friedrich Koehler, Jana Papassotiriou, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(20):1973–1980, 2007.
- [85] Rosita Zakeri, John C Burnett, and S Jeson Sangaralingham. Urinary c-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling. *Clinica Chimica Acta*, 443:108–113, 2015.
- [86] Stanislava Zabarovskaja, Camilla Hage, Cecilia Linde, Jean-Claude Daubert, Erwan Donal, Anders Gabrielsen, Linda Mellbin, and Lars H Lund. Adaptive cardiovascular hormones in a spectrum of heart failure phenotypes. *International journal of cardiology*, 189:6–11, 2015.
- [87] Dirk J Lok, IJsbrand T Klip, Adriaan A Voors, Sjoukje I Lok, Bruggink-André de la Porte, W Pieta, Hans L Hillege, Tiny Jaarsma, Dirk J van Veldhuisen, and Peter van der Meer. Prognostic value of n-terminal pro c-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*, 16(9):958–966, 2014.
- [88] Matteo Beltrami, Gaetano Ruocco, Amardeep Ghosh Dastidar, Beatrice Franci, Barbara Lucani, Elio Aloia, Ranuccio Nuti, and Alberto Palazzuoli.



Additional value of galectin-3 to bnp in acute heart failure patients with preserved ejection fraction. *Clinica Chimica Acta*, 457:99–105, 2016.

- [89] Patrick Collier, Chris J Watson, Victor Voon, Dermot Phelan, Aftab Jan, George Mak, Ramon Martos, John A Baugh, Mark T Ledwidge, and Kenneth M McDonald. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European journal of heart failure*, 13(10): 1087–1095, 2011.
- [90] Adam D DeVore, Steven McNulty, Fawaz Alenezi, Mads Ersboll, Justin M Vader, Jae K Oh, Grace Lin, Margaret M Redfield, Gregory Lewis, Marc J Semigran, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the relax trial. *European Journal of Heart Failure*, 2017.
- [91] Yasuhiro Izumiya, Shinsuke Hanatani, Yuichi Kimura, Seiji Takashio, Ei-ichiro Yamamoto, Hiroaki Kusaka, Takanori Tokitsu, Taku Rokutanda, Satoshi Araki, Kenichi Tsujita, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(3):338–344, 2014.
- [92] Ramon Martos, John Baugh, Mark Ledwidge, Christina O'loughlin, Niamh F Murphy, Carmel Conlon, Anil Patle, Seamas C Donnelly, and Kenneth McDonald. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *European journal of heart failure*, 11(2):191–197, 2009.
- [93] Rajalakshmi Santhanakrishnan, Jenny PC Chong, Tze P Ng, Lieng H Ling, David Sim, Toh G Leong, Shuan D Yeo, Hean Y Ong, Fazlur Jaufeerally, Raymond Wong, et al. Growth differentiation factor 15, st2, high-sensitivity troponin t, and n-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*, 14(12):1338–1347, 2012.
- [94] Damien Vitiello, François Harel, Rhian M Touyz, Martin G Sirois, Joel Lavoie, Jonathan Myers, Anique Ducharme, Normand Racine, Eileen O'Meara, Mathieu Gayda, et al. Changes in cardiopulmonary reserve and

peripheral arterial function concomitantly with subclinical inflammation and oxidative stress in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *International journal of vascular medicine*, 2014, 2014.

- [95] Eiichiro Yamamoto, Yoshihiro Hirata, Takanori Tokitsu, Hiroaki Kusaka, Noriaki Tabata, Kenichi Tsujita, Megumi Yamamuro, Koichi Kaikita, Hiroshi Watanabe, Seiji Hokimoto, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC heart failure*, 3(1):53–59, 2016.
- [96] Wynn G Hunter, Jacob P Kelly, Robert W McGarrah, Michel G Khouri, Damian Craig, Carol Haynes, Olga Ilkayeva, Robert D Stevens, James R Bain, Michael J Muehlbauer, et al. Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure. *Journal of the American Heart Association*, 5(8):e003190, 2016.
- [97] Chris J Watson, Shashi K Gupta, Eoin O'connell, Sabrina Thum, Nadezhda Glezeva, Jasmin Fendrich, Joe Gallagher, Mark Ledwidge, Lea Grote-Levi, Kenneth McDonald, et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *European journal of heart failure*, 17(4):405–415, 2015.
- [98] Lee Lee Wong, Arunmozhiarasi Armugam, Sugunavathi Sepramaniam, Dwi Setyowati Karolina, Kai Ying Lim, Jia Yuen Lim, Jenny PC Chong, Jessica YX Ng, Yei-Tsung Chen, Michelle MY Chan, et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*, 17(4):393–404, 2015.
- [99] Jeremy Cypen, Tariq Ahmad, Jeffrey M Testani, and Adam D DeVore. Novel biomarkers for the risk stratification of heart failure with preserved ejection fraction. *Current Heart Failure Reports*, pages 1–10, 2017.
- [100] James L Januzzi. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Archives of cardiovascular diseases*, 105(1):40–50, 2012.

- [101] Sherif F Nagueh, Otto A Smiseth, Christopher P Appleton, Benjamin F Byrd, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A Flachskampf, Thierry C Gillebert, Allan L Klein, Patrizio Lancellotti, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *European Journal of Echocardiography*, 17(12):1321–1360, 2016.
- [102] Scott D Solomon, Anil Verma, Akshay Desai, Amira Hassanein, Joseph Izzo, Suzanne Oparil, Yves Lacourciere, Joleen Lee, Yodit Seifu, Robert J Hilker, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*, 55(2):241–248, 2010.
- [103] Gregory Gilman, Tishri A Nelson, William H Hansen, Bijoy K Khandheria, and Steve R Ommen. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 20(2):199–209, 2007.
- [104] SR Ommen and RA Nishimura. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by doppler echocardiography: update 2003. *Heart*, 89(suppl 3):iii18–iii23, 2003.
- [105] Jong-Won Ha, Jae K Oh, Margaret M Redfield, Keiji Ujino, James B Seward, and A Jamil Tajik. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(5):428–431, 2004.
- [106] Leda Galiuto, Luigi Badano, Kevin Fox, Rosa Sicari, and Jose Luis Zamorano. *The EAE textbook of echocardiography*. Oxford university press, 2011.
- [107] Luis Caballero, Seisyou Kou, Raluca Dulgheru, Natalia Gonjilashvili, George D Athanassopoulos, Daniele Barone, Monica Baroni, Nuno Cardim, Jose Juan Gomez de Diego, Maria Jose Oliva, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac doppler data: results from the norre

study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(9):1031–1041, 2015.

- [108] David G Hurrell, Rick A Nishimura, Duane M Ilstrup, and Christopher P Appleton. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(2):459–467, 1997.
- [109] Christopher P Appleton, Joan L Jensen, Liv K Hatle, and Jae K Oh. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 10(3):271–292, 1997.
- [110] Frank Lloyd Dini, Claudio Michelassi, Giovanni Micheli, and Daniele Rovai. Prognostic value of pulmonary venous flow doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(4):1295–1302, 2000.
- [111] Kristian Wachtell, Jonathan N Bella, Jens Rokkedal, Vittorio Palmieri, Vasilios Papademetriou, Björn Dahlöf, Tapio Aalto, Eva Gerds, and Richard B Devereux. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment. *Circulation*, 105(9):1071–1076, 2002.
- [112] Sumeet S Mitter, Sanjiv J Shah, and James D Thomas. A test in context:  $E/a$  and  $e/e'$  to assess diastolic dysfunction and lv filling pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11):1451–1464, 2017.
- [113] Elisabeth Kraigher-Krainer, Amil M Shah, Deepak K Gupta, Angela Santos, Brian Claggett, Burkert Pieske, Michael R Zile, Adriaan A Voors, Marty P Lefkowitz, Milton Packer, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(5):447–456, 2014.
- [114] Koichi Kimura, Katsu Takenaka, Aya Ebihara, Tomoko Okano, Kansei Uno, Nobuaki Fukuda, Jiro Ando, Hideo Fujita, Hiroyuki Morita, Yutaka Yatomi, et al. Speckle tracking global strain rate  $e/e'$  predicts lv filling pressure

more accurately than traditional tissue doppler  $e/e'$ . *Echocardiography*, 29 (4):404–410, 2012.

- [115] Jianwen Wang, Dirar S Khoury, Yong Yue, Guillermo Torre-Amione, and Sherif F Nagueh. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation*, 116(22):2580–2586, 2007.
- [116] Stephan Dorfs, Wolfgang Zeh, Willibald Hochholzer, Nikolaus Jander, Rolf-Peter Kienzle, Burkert Pieske, and Franz Josef Neumann. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*, 35(44):3103–3112, 2014.
- [117] Malcolm I Burgess, Carly Jenkins, James E Sharman, and Thomas H Marwick. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(9):1891–1900, 2006.
- [118] David J Holland, Sandhir B Prasad, and Thomas H Marwick. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 3(2):149–156, 2010.
- [119] Chi Young Shim, Sung-Ai Kim, Donghoon Choi, Woo-In Yang, Jin-Mi Kim, Sun-Ha Moon, Hyun-Jin Lee, Sungha Park, Eui-Young Choi, Namsik Chung, et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart*, 97 (17):1417–1424, 2011.
- [120] Paul A James, Suzanne Oparil, Barry L Carter, William Cushman, Cheryl Dennison-Himmelfarb, Joel Handler, Daniel T Lackland, Michael L LeFevre, Thomas D MacKenzie, Olugbenga Ogedegbe, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *Jama*, 311(5):507–520, 2014.
- [121] P Ginelli and JN Bella. Treatment of diastolic dysfunction in hypertension. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(8):613–618, 2012.

- [122] Willem F Terpstra, Johan F May, Andries J Smit, Pieter A de Graeff, Tjeerd K Havinga, Enno van den Veur, Frits H Schuurman, Betty Meyboom-de Jong, and Harry JGM Crijns. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the elvera trial. *Journal of hypertension*, 19(2): 303–309, 2001.
- [123] Salim Yusuf, Marc A Pfeffer, Karl Swedberg, Christopher B Granger, Peter Held, John JV McMurray, Eric L Michelson, Bertil Olofsson, Jan Östergren, CHARM Investigators, Committees, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the charm-preserved trial. *The Lancet*, 362(9386):777–781, 2003.
- [124] Philip M Mottram, Brian Haluska, Rodol Leano, Diane Cowley, Michael Stowasser, and Thomas H Marwick. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*, 110(5):558–565, 2004.
- [125] Yutaka Takeda, Tatsuya Fukutomi, Shogo Suzuki, Koji Yamamoto, Masaki Ogata, Hiroaki Kondo, Masato Sugiura, Junsho Shigeyama, and Makoto Itoh. Effects of carvedilol on plasma b-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The American journal of cardiology*, 94(4):448–453, 2004.
- [126] William C Little, Michael R Zile, Dalane W Kitzman, W Gregory Hundley, Terrence X O’Brien, et al. The effect of alagebrium chloride (alt-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *Journal of cardiac failure*, 11(3):191–195, 2005.
- [127] Marcus D Flather, Marcelo C Shibata, Andrew JS Coats, Dirk J Van Veldhuisen, Aleksandr Parkhomenko, Jozsef Borbola, Alain Cohen-Solal, Dan Dumitrascu, Roberto Ferrari, Philippe Lechat, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (seniors). *European heart journal*, 26(3):215–225, 2005.

- [128] Barry R Davis, Linda B Piller, Jeffrey A Cutler, Curt Furberg, Kay Dunn, Stanley Franklin, David Goff, Frans Leenen, Syed Mohiuddin, Vasilios Papademetriou, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure. *Circulation*, 113(18):2201–2210, 2006.
- [129] Richard Müller-Brunotte, Thomas Kahan, Karin Malmqvist, Margareta Ring, and Magnus Edner. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy\* results from the swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs atenolol (silvhia). *American journal of hypertension*, 19(9):927–936, 2006.
- [130] Scott D Solomon, Rajesh Janardhanan, Anil Verma, Mikhail Bourgoun, William L Daley, Das Purkayastha, Yves Lacourcière, Stephen E Hippler, Harold Fields, Tasneem Z Naqvi, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *The Lancet*, 369(9579):2079–2087, 2007.
- [131] Gabriel WK Yip, Mei Wang, Tian Wang, Skiva Chan, Jeffrey WH Fung, Leata Yeung, Thomas Yip, Suet T Lau, Chu P Lau, Man O Tang, et al. The hong kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*, 94(5):573–580, 2008.
- [132] Barry M Massie, Peter E Carson, John J McMurray, Michel Komajda, Robert McKelvie, Michael R Zile, Susan Anderson, Mark Donovan, Erik Iverson, Christoph Staiger, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 359(23):2456–2467, 2008.
- [133] Kenneth Jamerson, Michael A Weber, George L Bakris, Björn Dahlöf, Bertram Pitt, Victor Shi, Allen Hester, Jitendra Gupte, Marjorie Gatlin, and Eric J Velazquez. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 359(23):2417–2428, 2008.

- [134] Robyn J Tapp, Andrew Sharp, Alice V Stanton, Eoin O'Brien, Nishi Chaturvedi, Neil R Poulter, Peter S Sever, Simon A McG Thom, Alun D Hughes, Jamil Mayet, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ascot (anglo-scandinavian cardiac outcomes trial) substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (17):1875–1881, 2010.
- [135] Scott D Solomon, Michael Zile, Burkert Pieske, Adriaan Voors, Amil Shah, Elisabeth Kraigher-Krainer, Victor Shi, Toni Bransford, Madoka Takeuchi, Jianjian Gong, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor lcz696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9851):1387–1395, 2012.
- [136] Hany S Abed, Gary A Wittert, Darryl P Leong, Masoumeh G Shirazi, Bobak Bahrami, Melissa E Middeldorp, Michelle F Lorimer, Dennis H Lau, Nicholas A Antic, Anthony G Brooks, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*, 310 (19):2050–2060, 2013.
- [137] Scott L Hummel, E Mitchell Seymour, Robert D Brook, Samar S Sheth, Erina Ghosh, Simeng Zhu, Alan B Weder, Sándor J Kovács, and Theodore J Kolias. Low-sodium dash diet improves diastolic function and ventricular–arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 6(6):1165–1171, 2013.
- [138] Thiago Quinaglia, Ana Paula C de Faria, Vanessa Fontana, Natália R Barro, Andréa R Sabbatini, Jonas T Sertório, Caroline Demacq, José E Tanus-Santos, and Heitor Moreno. Acute cardiac and hemodynamic effects of sildenafil on resistant hypertension. *European journal of clinical pharmacology*, 69(12):2027–2036, 2013.
- [139] Stephan H Schirmer, Marwa MYA Sayed, Jan-Christian Reil, Christian Ukena, Dominik Linz, Michael Kindermann, Ulrich Laufs, Felix Mahfoud, and Michael Böhm. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(18):1916–1923, 2014.



- [140] Bertram Pitt, Marc A Pfeffer, Susan F Assmann, Robin Boineau, Inder S Anand, Brian Claggett, Nadine Clausell, Akshay S Desai, Rafael Diaz, Jerome L Fleg, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 370(15):1383–1392, 2014.
- [141] Rodrigo C Santos, Ana Paula C de Faria, Natália R Barbaro, Rodrigo Modolo, Silvia E Ferreira-Melo, José R Matos-Souza, Otávio R Coelho, Juan C Yugar-Toledo, Vanessa Fontana, David Calhoun, et al. Tadalafil-induced improvement in left ventricular diastolic function in resistant hypertension. *European journal of clinical pharmacology*, 70(2):147–154, 2014.
- [142] Sabine Fenk, Marcus Fischer, Christina Strack, Gerd Schmitz, Thomas Loew, Claas Lahmann, and Andrea Baessler. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *International heart journal*, 56(2):196–202, 2015.
- [143] Fabio Saponaro, Andrea Sonaglioni, Antonio Rossi, Laura Montefusco, Michele Lombardo, Guido Adda, and Maura Arosio. Improved diastolic function in type 2 diabetes after a six month liraglutide treatment. *Diabetes research and clinical practice*, 118:21–28, 2016.
- [144] Jade E Basaraba and Arden R Barry. Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(4):351–360, 2015.
- [145] Shane Nanayakkara and David M Kaye. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clinical therapeutics*, 37(10):2186–2198, 2015.
- [146] Dave JW van Kraaij, René WMM Jansen, Frank WJ Gribnau, and Willibrord HL Hoefnagels. Diuretic therapy in elderly heart failure patients with and without left ventricular systolic dysfunction. *Drugs & aging*, 16(4):289–300, 2000.
- [147] David Montero and Andreas J Flammer. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: time to scrutinize diuretic therapy? *European Journal of Heart Failure*, 2017.

- [148] Gurusher Panjrath and Ali Ahmed. Diagnosis and management of heart failure in older adults. *Heart failure clinics*, 13(3):427–444, 2017.
- [149] Arnfried U Klingbeil, Markus Schneider, Peter Martus, Franz H Messerli, and Roland E Schmieder. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *The American journal of medicine*, 115(1):41–46, 2003.
- [150] Kazuhiro Yamamoto, Toshiaki Mano, Junichi Yoshida, Yasushi Sakata, Nagahiro Nishikawa, Mayu Nishio, Tomohito Ohtani, Masatsugu Hori, Takeshi Miwa, and Tohru Masuyama. Ace inhibitor and angiotensin ii type 1 receptor blocker differently regulate ventricular fibrosis in hypertensive diastolic heart failure. *Journal of hypertension*, 23(2):393–400, 2005.
- [151] Mingqiang Fu, Jingmin Zhou, Aijun Sun, Shuning Zhang, Chunyu Zhang, Yunzeng Zou, Michael Fu, and Junbo Ge. Efficacy of ace inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction—a meta analysis of 7 prospective clinical studies. *International journal of cardiology*, 155(1): 33–38, 2012.
- [152] Hidekatsu Fukuta, Toshihiko Goto, Kazuaki Wakami, and Nobuyuki Ohte. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Failure Reviews*, pages 1–8, 2017.
- [153] Marjan Mujib, Kanan Patel, Gregg C Fonarow, Dalane W Kitzman, Yan Zhang, Inmaculada B Aban, O James Ekundayo, Thomas E Love, Meredith L Kilgore, Richard M Allman, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and outcomes in heart failure and preserved ejection fraction. *The American journal of medicine*, 126(5):401–410, 2013.
- [154] Ambarish Pandey, Sushil Garg, Susan A Matulevicius, Amil M Shah, Jalaj Garg, Mark H Drazner, Alpesh Amin, Jarett D Berry, Thomas H Marwick, Steven P Marso, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac structure and function in patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis and systematic review. *Journal of the American Heart Association*, 4(10): e002137, 2015.

- [155] João Pedro Ferreira, Robert J Mentz, Anne Pizard, Bertram Pitt, and Faiez Zannad. Tailoring mineralocorticoid receptor antagonist therapy in heart failure patients: are we moving towards a personalized approach? *European Journal of Heart Failure*, 2017.
- [156] Chirag Bavishi, Saurav Chatterjee, Sameer Ather, Dipen Patel, and Franz H Messerli. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart failure reviews*, 20(2):193–201, 2015.
- [157] Houman Ashrafian, Nikhil Pal, Nadiya Sivaswamy, Masliza Mahmod, Arash Yavari, Amelia Rudd, Satnam Singh, Dana K Dawson, Jane M Francis, Jeremy S Dwight, et al. The effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, pages CIRCULATIONAHA–115, 2015.
- [158] Michel Komajda, Richard Isnard, Alain Cohen-Solal, Marco Metra, Burkert Pieske, Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Fabienne Dominjon, Cécile Henon-Goburdhun, Matthieu Pannaux, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the edify randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Heart Failure*, 2017.
- [159] Wojciech Kosmala, David J Holland, Aleksandra Rojek, Leah Wright, Monika Przewlocka-Kosmala, and Thomas H Marwick. Effect of i f-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(15):1330–1338, 2013.
- [160] Biykem Bozkurt, David Aguilar, Anita Deswal, Sandra B Dunbar, Gary S Francis, Tamara Horwich, Mariell Jessup, Mikhail Kosiborod, Allison M Pritchett, Kumudha Ramasubbu, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 134(23):e535–e578, 2016.
- [161] Mihai Gheorghiade, Stephen J Greene, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, Carolyn SP Lam, Aldo P Maggioni, Piotr Ponikowski, Sanjiv J Shah, Scott D Solomon, Elisabeth Kraigher-Krainer, et al. Effect of vericiguat,

a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the socrates-reduced randomized trial. *Jama*, 314(21):2251–2262, 2015.

- [162] C Michael Gibson, Robert P Giugliano, Robert A Kloner, Christoph Bode, Michal Tendera, András Jánosi, Bela Merkely, Jacek Godlewski, Rim Halaby, Serge Korjian, et al. Embrace stemi study: a phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous mtp-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *European heart journal*, 37(16):1296–1303, 2015.
- [163] Burkert Pieske, Aldo P Maggioni, Carolyn SP Lam, Elisabeth Pieske-Kraigher, Gerasimos Filippatos, Javed Butler, Piotr Ponikowski, Sanjiv J Shah, Scott D Solomon, Andrea-Viviana Scalise, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with preserved ef (socrates-preserved) study. *European Heart Journal*, 38(15):1119–1127, 2017.
- [164] Michael R MacDonald, Mark C Petrie, Fumi Varyani, Jan Östergren, Eric L Michelson, James B Young, Scott D Solomon, Christopher B Granger, Karl Swedberg, Salim Yusuf, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure: Assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) programme. *European heart journal*, 29(11):1377–1385, 2008.
- [165] Rebecca L Scalzo, Kerrie L Moreau, Cemal Ozemek, Leah Herlache, Shawna McMillin, Sarah Gilligan, Amy G Huebschmann, Tim A Bauer, Jennifer Dorosz, Jane EB Reusch, et al. Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, 31(2):449–455, 2017.
- [166] XH Wang, LN Han, YR Yu, C Wang, B Wang, XR Wen, H Huang, and XC Jing. Effects of glp-1 agonist exenatide on cardiac diastolic function and vascular endothelial function in diabetic patients. *Sichuan da xue xue*

*ba*o. *Yi xue ban*= *Journal of Sichuan University. Medical science edition*, 46(4):586–590, 2015.

- [167] Kim A Connelly, Bridgit B Bowskill, Suzanne L Advani, Kerri Thai, Li-Hao Chen, M Golam Kabir, Richard E Gilbert, and Andrew Advani. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition improves left ventricular function in chronic kidney disease. *Clinical & Investigative Medicine*, 37(3):172–185, 2014.
- [168] Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus, Theresa Devins, Odd Erik Johansen, Hans J Woerle, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22):2117–2128, 2015.
- [169] Carsten Tschöpe, Sophie Van Linthout, and Behrouz Kherad. Heart failure with preserved ejection fraction and future pharmacological strategies: a glance in the crystal ball. *Current cardiology reports*, 19(8):70, 2017.
- [170] Gerard Cybulski. Ambulatory impedance cardiography. In *Ambulatory Impedance Cardiography*, pages 39–56. Springer, 2011.
- [171] Jean Bour and John Kellett. Impedance cardiography—a rapid and cost-effective screening tool for cardiac disease. *European journal of internal medicine*, 19(6):399–405, 2008.
- [172] RP Patterson. Fundamentals of impedance cardiography. *IEEE Engineering in Medicine and Biology magazine*, 8(1):35–38, 1989.
- [173] Gerard Cybulski, Anna Strasz, Wiktor Niewiadomski, and Anna Gąsiorowska. Impedance cardiography: recent advancements. *Cardiology journal*, 19(5):550–556, 2012.
- [174] Hector O Ventura, Sandra J Taler, and John E Strobeck. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *American journal of hypertension*, 18(S2):26S–43S, 2005.
- [175] Donald P Bernstein. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Critical care medicine*, 14(10):904–909, 1986.

- [176] Anne Charloux, Evelyne Lonsdorfer-Wolf, Ruddy Richard, Eliane Lampert, Monique Oswald-Mammosser, Bertrand Mettauer, Bernard Geny, and Jean Lonsdorfer. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the “direct” fick method. *European journal of applied physiology*, 82(4): 313–320, 2000.
- [177] WG Kubicek, JN Karnegis, RP Patterson, DA Witsoe, and RH Mattson. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace medicine*, 37(12):1208, 1966.
- [178] David M Linton, Dan Gilon, et al. Advances in noninvasive cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth*, 5(2):141–148, 2002.
- [179] Nancy M Albert, Melanie D Hail, Jianbo Li, and James B Young. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *American journal of critical care*, 13(6):469–479, 2004.
- [180] Mark H Drazner, Brenda Thompson, Paul B Rosenberg, Patricia A Kaiser, James D Boehrer, Brian J Baldwin, Daniel L Dries, and Clyde W Yancy. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 89(8): 993–995, 2002.
- [181] David B Northridge, Iain N Findlay, John Wilson, Esther Henderson, and Henry J Dargie. Non-invasive determination of cardiac output by doppler echocardiography and electrical bioimpedance. *Heart*, 63(2):93–97, 1990.
- [182] W Scott Sageman, Robert H Riffenburgh, and Bruce D Spiess. Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 16(1): 8–14, 2002.
- [183] Joseph M Van De Water, Timothy W Miller, Robert L Vogel, Bruce E Mount, and Martin L Dalton. Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest*, 123(6):2028–2033, 2003.

- [184] Gordon L Yung, Peter F Fedullo, Katie Kinninger, Wayne Johnson, and Richard N Channick. Comparison of impedance cardiography to direct fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congestive heart failure*, 10(s2):7–10, 2004.
- [185] David J Wang and Stephen S Gottlieb. Impedance cardiography: more questions than answers. *Current cardiology reports*, 8(3):180–186, 2006.
- [186] Brenda Thompson, Mark H Drazner, Daniel L Dries, and Clyde W Yancy. Systolic time ratio by impedance cardiography to distinguish preserved vs impaired left ventricular systolic function in heart failure. *Congestive Heart Failure*, 14(5):261–265, 2008.
- [187] Zuhdi Lababidi, DA Ehmke, Robert E Durnin, Paul E Leaverton, and Ronald M Lauer. The first derivative thoracic impedance cardiogram. *Circulation*, 41(4):651–658, 1970.
- [188] Jay S Balachandran, Jessie P Bakker, Shilpa Rahangdale, Susie Yim-Yeh, Joseph E Mietus, Ary L Goldberger, and Atul Malhotra. Effect of mild, asymptomatic obstructive sleep apnea on daytime heart rate variability and impedance cardiography measurements. *The American journal of cardiology*, 109(1):140–145, 2012.
- [189] Arthur P DeMarzo. Using impedance cardiography with postural change to stratify patients with hypertension. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 5(3):139–148, 2011.
- [190] Grzegorz Gielerak, Ewa Piotrowicz, Paweł Krzesiński, Jarosław Kowal, Monika Grzęda, and Ryszard Piotrowicz. The effects of cardiac rehabilitation on haemodynamic parameters measured by impedance cardiography in patients with heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 69(4):309–317, 2011.
- [191] Fakhar Z Khan, Munmohan S Virdee, John Hutchinson, Beverley Smith, Peter J Pugh, Philip A Read, Simon P Fynn, and David P Dutka. Cardiac resynchronization therapy optimization using noninvasive cardiac output measurement. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 34(11):1527–1536, 2011.

- [192] Ulrich Limper, Peter Gauger, and Luis EJ Beck. Upright cardiac output measurements in the transition to weightlessness during parabolic flights. *Aviation, space, and environmental medicine*, 82(4):448–454, 2011.
- [193] Manfred G Moertl, Dietmar Schlembach, Ilona Papousek, Helmut Hinghofer-Szalkay, Elisabeth M Weiss, Uwe Lang, and Helmut K Lackner. Hemodynamic evaluation in pregnancy: limitations of impedance cardiography. *Physiological measurement*, 33(6):1015, 2012.
- [194] Luis San-Frutos, Virginia Engels, Ignacio Zapardiel, Tirso Perez-Medina, Jose Almagro-Martinez, Rafael Fernandez, and Jose M Bajo-Arenas. Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(11):1333–1340, 2011.
- [195] Anna Tahvanainen, Jenni Koskela, Miia Leskinen, Erkki Ilveskoski, Klaus Nordhausen, Mika Kähönen, Tiit Kööbi, Jukka Mustonen, and Ilkka Pörsti. Reduced systemic vascular resistance in healthy volunteers with presyncope symptoms during a nitrate-stimulated tilt-table test. *British journal of clinical pharmacology*, 71(1):41–51, 2011.
- [196] WH Wilson Tang. Impedance monitoring in heart failure: Are we really measuring hemodynamics? *American Heart Journal*, 2(158):152–153, 2009.
- [197] Kathleen Tomsin, Tinne Mesens, Geert Molenberghs, and Wilfried Gyse-laers. Venous pulse transit time in normal pregnancy and preeclampsia. *Reproductive Sciences*, 19(4):431–436, 2012.
- [198] Massimiliano de Zambotti, Naima Covassin, GIULIANO DE MIN TONA, Michela Sarlo, and Luciano Stegagno. Sleep onset and cardiovascular activity in primary insomnia. *Journal of sleep research*, 20(2):318–325, 2011.
- [199] Sandra J Taler. Individualizing antihypertensive combination therapies: clinical and hemodynamic considerations. *Current hypertension reports*, 16(7):451, 2014.



- [200] Timothy Sanford, Neil Treister, and Celine Peters. Use of noninvasive hemodynamics in hypertension management. *American journal of hypertension*, 18(S2):87S–91S, 2005.
- [201] Carlos M Ferrario, Jan Basile, William Bestermann, Edward Frohlich, Mark Houston, Daniel T Lackland, Ronald D Smith, and Daniel L Wise. The role of noninvasive hemodynamic monitoring in the evaluation and treatment of hypertension. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 1(2): 113–118, 2007.
- [202] John M Flack. Noninvasive hemodynamic measurements. an important advance in individualizing drug therapies for hypertensive patients. *Hypertension*, 2006.
- [203] Ronald D Smith, Pavel Levy, Carlos M Ferrario, et al. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension*, 47(4):771–777, 2006.
- [204] William B Stason. Hypertension: a policy perspective, 1976–2008. *Journal of the American Society of Hypertension*, 3(2):113–118, 2009.
- [205] Sandra J Taler, Stephen C Textor, and Jo Ellen Augustine. Resistant hypertension. *Hypertension*, 39(5):982–988, 2002.
- [206] Jay S Steingrub, Giovanni Celoria, Maureen Vickers-Lahti, Daniel Teres, and William Bria. Therapeutic impact of pulmonary artery catheterization in a medical/surgical icu. *Chest*, 99(6):1451–1455, 1991.
- [207] Yoshikazu Aoka, Nobuhisa Hagiwara, and Hiroshi Kasanuki. Heterogeneity of hemodynamic parameters in untreated primary hypertension, and individualization of antihypertensive therapy based on noninvasive hemodynamic measurements. *Clinical and Experimental Hypertension*, 35(1):61–66, 2013.
- [208] Carlos M Ferrario, John M Flack, John E Strobeck, Gerard Smits, and Celine Peters. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 4(1):5–16, 2010.

- [209] Paweł Krzesiński, Grzegorz Gerard Gielerak, and Jarosław Józef Kowal. A “patient-tailored” treatment of hypertension with use of impedance cardiography: A randomized, prospective and controlled trial. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 19:242, 2013.
- [210] MJ Bettencourt, BG Pinto, El de Oliveira, and L Silva-Carvalho. Two anomalous cardiovascular responses to active standing in essential hypertension. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 27(5):613–621, 2008.
- [211] Vernon A Barnes, Maribeth H Johnson, and Frank A Treiber. Temporal stability of twenty-four-hour ambulatory hemodynamic bioimpedance measures in african american adolescents. *Blood pressure monitoring*, 9(4): 173, 2004.
- [212] Stephanie F Gardner and Eric F Schneider. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in primary care. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 14(3):166–171, 2001.
- [213] Carmilla MM Licht, Eco JC de Geus, and Brenda WJH Penninx. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6):2484–2493, 2013.
- [214] Judith A McFetridge-Durdle, Faye S Routledge, Monica JE Parry, CRT Dean, and B Tucker. Ambulatory impedance cardiography in hypertension: a validation study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 7(3):204–213, 2008.
- [215] Andrew Sherwood, Judy McFetridge, and J Stanford Hutcheson. Ambulatory impedance cardiography: a feasibility study. *Journal of Applied Physiology*, 85(6):2365–2369, 1998.
- [216] BB Sramek, JA Tichy, M Hojerova, and V Cervenka. Normohemodynamic goal-oriented antihypertensive therapy improves the outcome. *Am J Hypertens*, 9(4):141A, 1996.

- [217] Donald L Sharman, Cathy P Gomes, and Jillian P Rutherford. Improvement in blood pressure control with impedance cardiography-guided pharmacologic decision making. *Congestive Heart Failure*, 10(1):54–58, 2004.
- [218] Paweł Krzesiński, Grzegorz Gielerak, Jarosław Kowal, and Katarzyna Piotrowicz. Usefulness of impedance cardiography in optimisation of antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome: a randomised prospective clinical trial. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 70(6): 599–607, 2012.
- [219] Paweł Krzesiński, Grzegorz Gielerak, Adam Stańczyk, Katarzyna Piotrowicz, and Andrzej Skrobowski. Who benefits more from hemodynamically guided hypotensive therapy? the experience from two randomized, prospective and controlled trials. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 10(1):21–29, 2016.
- [220] Paweł Krzesiński, Grzegorz Gielerak, Adam Stańczyk, Katarzyna Piotrowicz, Beata Uziębło-Życzkowska, Małgorzata Banak, Małgorzata Kurpaska, Łukasz Michalczyk, Agnieszka Jurek, Kalina Wolszczak, et al. The effect of hemodynamically-guided hypotensive therapy in one-year observation: Randomized, prospective and controlled trial (finepath study). *Cardiology journal*, 23(2):132–140, 2016.
- [221] Arthur P DeMarzo and James E Calvin. A new approach for low-cost noninvasive detection of asymptomatic heart disease at rest. *Preventive cardiology*, 10(1):9–14, 2007.
- [222] Michael R Zile and Dirk L Brutsaert. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part i. *Circulation*, 105(11):1387–1393, 2002.
- [223] Brian R Pickett and James C Buell. Usefulness of the impedance cardiogram to reflect left ventricular diastolic function. *The American journal of cardiology*, 71(12):1099–1103, 1993.
- [224] Christopher P Appleton, Liv K Hatle, and Richard L Popp. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(2):426–440, 1988.

- [225] C Edwin Martin, James A Shaver, Mark E Thompson, P Sudhakar Reddy, and James J Leonard. Direct correlation of external systolic time intervals with internal indices of left ventricular function in man. *Circulation*, 44(3): 419–431, 1971.
- [226] João Ricardo M Sant’Anna. Valorização do período de pré-ejeção na dinâmica cardiovascular. *Revista Latino-Americana de Marcapasso e Arritmia*, 7(1):5–12, 1994.
- [227] Robert C Talley, Jerry F Meyer, and John L McNay. Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. *The American journal of cardiology*, 27(4):384–391, 1971.
- [228] Thomas Weber, Johann Auer, Michael F O’Rourke, Christian Punzengruber, Erich Kvas, and Bernd Eber. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. *Heart*, 92(11): 1616–1622, 2006.
- [229] Gabriella Malfatto, Giovanna Branzi, Alessia Giglio, Alessandra Villani, Camilla Facchini, Francesca Ciambellotti, Mario Facchini, and Gianfranco Parati. Transthoracic bioimpedance and brain natriuretic peptide levels accurately indicate additional diastolic dysfunction in patients with chronic advanced systolic heart failure. *European journal of heart failure*, 12(9): 928–935, 2010.
- [230] Cheuk-Man Yu, Li Wang, Elaine Chau, Raymond Hon-Wah Chan, Shun-Ling Kong, Man-Oi Tang, Jill Christensen, Robert W Stadler, and Chu-Pak Lau. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure. *Circulation*, 112(6):841–848, 2005.
- [231] David A Calhoun, Daniel Jones, Stephen Textor, David C Goff, Timothy P Murphy, Robert D Toto, Anthony White, William C Cushman, William White, Domenic Sica, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Circulation*, 117(25):e510–e526, 2008.
- [232] New York Heart Association. Criteria Committee and New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. Little, Brown Medical Division, 1979.

- [233] Claus F Vogelmeier, Gerard J Criner, Fernando J Martinez, Antonio Anzueto, Peter J Barnes, Jean Bourbeau, Bartolome R Celli, Rongchang Chen, Marc Decramer, Leonardo M Fabbri, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Respirology*, 22(3):575–601, 2017.
- [234] Peter G Kopelman. Obesity as a medical problem. *Nature*, 404(6778):635, 2000.
- [235] Lainbert-Adolf-Jacques Quetelet. A treatise on man and the development of his faculties. *Obesity*, 2(1):72–85, 1994.
- [236] Roberto M Lang, Luigi P Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A Flachskampf, Elyse Foster, Steven A Goldstein, Tatiana Kuznetsova, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(3):233–271, 2015.
- [237] Antonello Ganau, Richard B Devereux, Mary J Roman, Giovanni De Simone, Thomas G Pickering, Pier Sergio Saba, Paolo Vargiu, Isabella Simongini, and John H Laragh. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(7):1550–1558, 1992.
- [238] Patricia Reant, Marina Dijos, Erwan Donal, Aude Mignot, Philippe Ritter, Pierre Bordachar, Pierre Dos Santos, Christophe Leclercq, Raymond Roudaut, Gilbert Habib, et al. Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain. *European Journal of Echocardiography*, 11(10):834–844, 2010.
- [239] Evaluation Expert Panel on Detection et al. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii). *Jama*, 285(19):2486, 2001.

- [240] American Diabetes Association et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1):S81–S90, 2014.
- [241] Edmund J Lamb, Andrew S Levey, and Paul E Stevens. The kidney disease improving global outcomes (kdigo) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clinical chemistry*, 59(3):462–465, 2013.
- [242] Thomas Bardin and Pascal Richette. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current opinion in rheumatology*, 26(2):186–191, 2014.
- [243] M Domenica Cappellini and Irene Motta. Anemia in clinical practice—definition and classification: does hemoglobin change with aging? In *Seminars in hematology*, volume 52, pages 261–269. Elsevier, 2015.
- [244] Karen Leffondré, Michal Abrahamowicz, Jack Siemiatycki, and Bernard Rachet. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *American journal of epidemiology*, 156(9):813–823, 2002.
- [245] Mary-Anne Enoch and David Goldman. Problem drinking and alcoholism: diagnosis and treatment. *American family physician*, 65(3):441–454, 2002.
- [246] Elizabeth R DeLong, David M DeLong, and Daniel L Clarke-Pearson. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, pages 837–845, 1988.
- [247] Dennis E Hinkle, William Wiersma, and Stephen G Jurs. Applied statistics for the behavioral sciences. 2003.
- [248] J Martin Bland and DouglasG Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*, 327(8476):307–310, 1986.
- [249] Robert B Bendel and Abdelmonem A Afifi. Comparison of stopping rules in forward “stepwise” regression. *Journal of the American Statistical association*, 72(357):46–53, 1977.
- [250] JA Knottnerus and JW Muris. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *Journal of clinical epidemiology*, 56(11):1118–1128, 2003.

- [251] Colin B Begg. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Statistics in medicine*, 6(4):411–423, 1987.
- [252] Penny Whiting, Anne WS Rutjes, Johannes B Reitsma, Afina S Glas, Patrick MM Bossuyt, and Jos Kleijnen. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy systematic review. *Annals of internal medicine*, 140(3):189–202, 2004.
- [253] Chaya S Moskowitz and Margaret S Pepe. Comparing the predictive values of diagnostic tests: sample size and analysis for paired study designs. *Clinical Trials*, 3(3):272–279, 2006.
- [254] Margaret Sullivan Pepe, Holly Janes, Gary Longton, Wendy Leisenring, and Polly Newcomb. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *American journal of epidemiology*, 159(9):882–890, 2004.
- [255] Michael A Kohn, Christopher R Carpenter, and Thomas B Newman. Understanding the direction of bias in studies of diagnostic test accuracy. *Academic Emergency Medicine*, 20(11):1194–1206, 2013.
- [256] Leon Gordis. *Epidemiology*, 2014.
- [257] Kate Ann Levin. Study design iii: Cross-sectional studies. *Evidence-based dentistry*, 7(1):24, 2006.
- [258] Kenneth J Rothman, Sander Greenland, and Timothy L Lash. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [259] Austin Bradford Hill. The environment and disease: association or causation? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 108(1):32–37, 2015.
- [260] Stephen LR Ellison, Vicki J Barwick, and Trevor J Duguid Farrant. *Practical statistics for the analytical scientist: a bench guide*. Royal Society of Chemistry, 2009.
- [261] Arend Mosterd, AW Hoes, MC De Bruyne, JW Deckers, DT Linker, Albert Hofman, and DE Grobbee. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; the rotterdam study. *European heart journal*, 20(6):447–455, 1999.

- [262] Melike Bayram and Clyde W Yancy. Transthoracic impedance cardiography: a noninvasive method of hemodynamic assessment. *Heart failure clinics*, 5(2):161–168, 2009.
- [263] Jadwiga Siedlecka, Patryk Siedlecki, and Alicja Bortkiewicz. Impedance cardiography—old method, new opportunities. part i. clinical applications. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 2015.
- [264] R Graham Barr, David A Bluemke, Firas S Ahmed, J Jeffery Carr, Paul L Enright, Eric A Hoffman, Rui Jiang, Steven M Kawut, Richard A Kronmal, João AC Lima, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *New England Journal of Medicine*, 362(3): 217–227, 2010.
- [265] Randy Orr, Lewis J Smith, and Michael J Cuttica. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*, 18(2):138–143, 2012.
- [266] Nazareth de Novaes Rocha, Rafael Stelmach, Alberto Cukier, José Rodrigues Parga, Luiz Francisco Ávila, Márcia Caldas, Paula Buck, and Charles Mady. Assessment of the ventricular function of patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease by using magnetic resonance imaging. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 83(4):320–325, 2004.
- [267] Karlijn J Van Stralen, Kitty J Jager, Carmine Zoccali, and Friedo W Dekker. Agreement between methods. *Kidney international*, 74(9):1116–1120, 2008.
- [268] Jonas Selmer, Egil Henriksen, Jerzy Leppert, and Pär Hedberg. Inters-tudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 17(8):892–899, 2015.
- [269] Oyvind S Andersen, Otto A Smiseth, Hisham Dokainish, Muaz M Abu-diab, Robert C Schutt, Arnav Kumar, Kimi Sato, Serge Harb, Einar Gude, Espen W Remme, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15): 1937–1948, 2017.



- [270] Maurice Enriquez-Sarano, Andrea Rossi, James B Seward, Kent R Bailey, and A Jamil Tajik. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(1): 153–159, 1997.
- [271] Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, et al. 2015 esc/ers guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (esc) and the european respiratory society (ers): endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (aepc), international society for heart and lung transplantation (ishlt). *European heart journal*, 37(1):67–119, 2015.
- [272] Jacob E Møller, Graham S Hillis, Jae K Oh, and Patricia A Pellikka. Prognostic importance of secondary pulmonary hypertension after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 96(2):199–203, 2005.
- [273] Yoram Neuman, Andy Kotliroff, Tamir Bental, Robert J Siegel, Daniel David, and Michael Lishner. Pulmonary artery pressure and diastolic dysfunction in normal left ventricular systolic function. *International journal of cardiology*, 127(2):174–178, 2008.
- [274] Michael T Allen, Jochen Fahrenberg, Robert M Kelsey, William R Lavallo, Lorenz JP Doornen, et al. Methodological guidelines for impedance cardiography. *Psychophysiology*, 27(1):1–23, 1990.
- [275] Gonzalo Barón-Esquivias and Antoni Martínez-Rubio. Tilt table test: state of the art. *Indian pacing and electrophysiology journal*, 3(4):239, 2003.
- [276] G Cybulski, E Michalak, E Koźluk, A Piątkowska, and W Niewiadomski. Stroke volume and systolic time intervals: beat-to-beat comparison between echocardiography and ambulatory impedance cardiography in supine and tilted positions. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 42(5):707–711, 2004.

- [277] BLAIR P Grubb, PETER N Temesy-Armos, Daniela Samoil, DOUGLAS A Wolfe, Harry Hahn, and LAURA Elliott. Tilt table testing in the evaluation and management of athletes with recurrent exercise-induced syncope. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(1):24–28, 1993.
- [278] Angel Moya, Richard Sutton, Fabrizio Ammirati, Jean-Jacques Blanc, Michele Brignole, Johannes B Dahm, Jean-Claude Deharo, Jacek Gajek, Knut Gjesdal, Andrew Krahn, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal*, 30(21):2631–2671, 2009.
- [279] Andrea Natale, Masood Akhtar, Mohammad Jazayeri, Anwer Dhala, Zalmen Blanck, Sanjay Deshpande, Anita Krebs, and Jasbir S Sra. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation*, 92(1):54–58, 1995.
- [280] Win-Kuang Shen, Robert S Sheldon, David G Benditt, Mitchell I Cohen, Daniel E Forman, Zachary D Goldberger, Blair P Grubb, Mohamed H Hamdan, Andrew D Krahn, Mark S Link, et al. 2017 acc/aha/hrs guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines, and the heart rhythm society. *Journal of the American College of Cardiology*, page 23480, 2017.
- [281] JJ Smith, JE Bush, VT Wiedmeier, and FE Tristani. Application of impedance cardiography to study of postural stress. *Journal of applied physiology*, 29(1):133–137, 1970.
- [282] Vijaya K Munagala, Chari YT Hart, John C Burnett, Donna M Meyer, and Margaret M Redfield. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension. *Circulation*, 111(9):1128–1135, 2005.
- [283] William H Gaasch and Michael R Zile. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu. Rev. Med.*, 55:373–394, 2004.
- [284] Rick A Nishimura and A Jamil Tajik. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician’s rosetta stone. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(1):8–18, 1997.

- [285] Per Lund-Johansen. Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: a 20-year follow-up study. *Journal of Hypertension*, 7:S52–55, 1989.
- [286] FRANZ H Messerli, GUILLERMO E Garavaglia, ROLAND E Schmieder, KIRSTEN Sundgaard-Riise, Boris D Nunez, and CELSO Amodeo. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med*, 107(2):158–161, 1987.
- [287] James J Smith, Carol M Porth, and Molly Erickson. Hemodynamic response to the upright posture. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 34(5):375–386, 1994.
- [288] Kei Tsumura, Tomoshige Hayashi, Chika Hamada, Ginji Endo, Satoru Fujii, and Kunio Okada. Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the osaka health survey. *Journal of hypertension*, 20(8):1507–1512, 2002.
- [289] C Borst, W Wieling, JF Van Brederode, A Hond, LG De Rijk, and AJ Dunning. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 243(5):H676–H681, 1982.
- [290] RL Sprangers, KH Wesseling, AL Imholz, BP Imholz, and W Wieling. Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *Journal of Applied Physiology*, 70(2):523–530, 1991.
- [291] Anna M Tahvanainen, Antti J Tikkakoski, Jenni K Koskela, Klaus Nordhausen, Jani M Viitala, Miia H Leskinen, Mika AP Kähönen, Tiit Kööbi, Marko T Uitto, Jari Viik, et al. The type of the functional cardiovascular response to upright posture is associated with arterial stiffness: a cross-sectional study in 470 volunteers. *BMC cardiovascular disorders*, 16(1):101, 2016.
- [292] Antti J Tikkakoski, Anna M Tahvanainen, Miia H Leskinen, Jenni K Koskela, Antti Haring, Jani Viitala, Mika AP Kähönen, Tiit Kööbi, Onni Niemelä, Jukka T Mustonen, et al. Hemodynamic alterations in hypertensive patients at rest and during passive head-up tilt. *Journal of hypertension*, 31(5):906–915, 2013.

- [293] Katalin Réka Kovács, Csilla Cecília Szekeres, Zoltán Bajkó, Krisztina Csapó, Sándor Molnár, László Oláh, Mária Tünde Magyar, Dániel Bereczki, László Kardos, Pál Soltész, et al. Cerebro-and cardiovascular reactivity and neuropsychological performance in hypertensive patients. *Journal of the neurological sciences*, 299(1):120–125, 2010.
- [294] M Aziz Madkour and Fetnat M Fouad-Tarazi. Influence of left ventricular diastolic function on vascular and humoral responses to head-up posture in hypertension. *American heart journal*, 118(3):531–538, 1989.
- [295] K Makowski, G Gielerak, E Kramarz, S Wierzchon, G Kaminski, J Kowal, P Krzesinski, A Zegadlo, and A Skrobowski. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with impaired baroreflex at rest and during orthostatic stress in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens*, 27(8):465–473, 08 2013. URL <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.10>.
- [296] Gianfranco Piccirillo, Giuseppe Germanò, Antonio Vitarelli, Maddalena Ragazzo, Silvia di Carlo, Tiziana De Laurentis, Alessia Torrini, Sabrina Matera, Marzia Magnanti, Nicola Marchitto, et al. Autonomic cardiovascular control and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. *International journal of cardiology*, 110(2):160–166, 2006.
- [297] James J Kmetzo, Gary D Plotnick, and John S Gottdiener. Effect of postural changes and isometric exercise on doppler-derived measurements of diastolic function in normal subjects. *Chest*, 100(2):357–363, 1991.
- [298] Guido Grassi, Manuela Colombo, Gino Seravalle, Domenico Spaziani, and Giuseppe Mancina. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*, 31(1):64–67, 1998.
- [299] AK Bilge, D Atilgan, T Tükek, M Özcan, B Özben, N Koylan, and M Meric. Effects of amlodipine and fosinopril on heart rate variability and left ventricular mass in mild-to-moderate essential hypertension. *International journal of clinical practice*, 59(3):306–310, 2005.
- [300] Chang-Ming Chern, Hung-Yi Hsu, Han-Hwa Hu, Yen-Yu Chen, Li-Chi Hsu, A-Ching Chao, et al. Effects of atenolol and losartan on baroreflex sen-

sitivity and heart rate variability in uncomplicated essential hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 47(2):169–174, 2006.

- [301] Henry Krum, Elisabeth Lambert, Emma Windebank, Duncan J Campbell, and Murray Esler. Effect of angiotensin ii receptor blockade on autonomic nervous system function in patients with essential hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(4):H1706–H1712, 2006.
- [302] Jacek Lewandowski, Piotr Abramczyk, Anna Dobosiewicz, Joanna Bidiuk, Maciej Sinski, and Zbigniew Gaciong. The effect of enalapril and telmisartan on clinical and biochemical indices of sympathetic activity in hypertensive patients. *Clinical and experimental hypertension*, 30(5):423–432, 2008.
- [303] Kazuyuki Sakata, Manabu Shirotani, Hiroshi Yoshida, Ryuzou Nawada, Kazuhiko Obayashi, Kiyonori Togi, and Narimasa Miho. Effects of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic nervous system and neurohormonal status in essential hypertension. *Hypertension*, 33(6):1447–1452, 1999.
- [304] Risto K Vesalainen, Ilkka M Kantola, KE Juhani Airaksinen, Kari UO Tahvanainen, and Timo J Kaila. Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and ramipril. *American journal of hypertension*, 11(6):649–658, 1998.
- [305] G Häußinger and K Bachmann. Nitrate-induced orthostatic hypotension and long-term circulatory adaptation. *Zeitschrift fur Kardiologie*, 72:255–258, 1982.
- [306] D Heseltine and MG Bramble. Loop diuretics cause less postural hypotension than thiazide diuretics in the frail elderly. *Current medical research and opinion*, 11(4):232–235, 1988.
- [307] Sheila R Barnett, Raymond J Morin, Dan K Kiely, Margaret Gagnon, Gohar Azhar, Eric L Knight, Jerald C Nelson, and Lewis A Lipsitz. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics. *Hypertension*, 33(5):1195–1200, 1999.

- [308] Yoshikage Yo, Masahiro Nagano, Noriko Nagano, Kaeko Iiyama, Jitsuo Higaki, Hiroshi Mikami, and Toshio Ogihara. Effects of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt. *Hypertension*, 23(1 Suppl):182, 1994.
- [309] Christian Guilleminault, John L Faul, and Riccardo Stoohs. Sleep-disordered breathing and hypotension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(7):1242–1247, 2001.
- [310] Andrzej S Krolewski, James H Warram, Adrienne Cupples, CK Gorman, AJ Szabo, and A Richard Christlieb. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. *Journal of chronic diseases*, 38(4):319–326, 1985.
- [311] Carlos Alberto de Oliveira, Helio Lima de Brito Junior, Marcus Gomes Bastos, Felipe Gomes de Oliveira, Thais Gomes Casali, Tiago Costa Bigoto, Natalia Maria da Silva Fernandes, Antonio Fernando de Castro Alves Beraldo, and Rogério Baumgratz de Paula. Depressed cardiac autonomic modulation in patients with chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(2):155–162, 2014.
- [312] Artur Fedorowski, Bo Hedblad, Gunnar Engström, J Gustav Smith, and Olle Melander. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the malmö preventive project. *Journal of internal medicine*, 268(4):383–389, 2010.
- [313] Artur Fedorowski, Gunnar Engström, Bo Hedblad, and Olle Melander. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the malmö preventive project. *American journal of hypertension*, 23(11):1209–1215, 2010.
- [314] Fabrizio Ricci, Raffaele De Caterina, and Artur Fedorowski. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(7):848–860, 2015.
- [315] Roberto Antonicelli, Stefano Savonitto, Claudio Gambini, Pia F Tomassini, Marco Sardina, and Enrico Paciaroni. Impedance cardiography for repeated determination of stroke volume in elderly hypertensives: Correlation with pulsed doppler echocardiography. *Angiology*, 42(8):648–653, 1991.

- [316] PE Aust, GG Belz, G Belz, and W Koch. Comparison of impedance cardiography and echocardiography for measurement of stroke volume. *European journal of clinical pharmacology*, 23(6):475–477, 1982.
- [317] F Dazzani, M Micati, P Caraceni, GM Drago, M Domenicali, P Pacilli, V Tomassetti, E Gelonesi, F Trevisani, and M Bernardi. Transthoracic electrical bioimpedance: a non-invasive technique for the evaluation of the haemodynamic alterations in patients with liver cirrhosis. *Digestive and liver disease*, 37(10):786–792, 2005.
- [318] Jean-Luc Fellahi, Vincent Caille, Cyril Charron, Pierre-Hervé Deschamps-Berger, and Antoine Vieillard-Baron. Noninvasive assessment of cardiac index in healthy volunteers: a comparison between thoracic impedance cardiography and doppler echocardiography. *Anesthesia & Analgesia*, 108(5):1553–1559, 2009.
- [319] HD Fuller. The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta-analysis. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale*, 15(2):103–112, 1992.
- [320] Esther Raaijmakers, Theo JC Faes, Rob JPM Scholten, Henk G Goovaerts, and Rob M Heethaar. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Critical care medicine*, 27(6):1203–1213, 1999.
- [321] Philip J Peyton and Simon W Chong. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(5):1220–1235, 2010.
- [322] Jean-Luc Fellahi and Marc-Olivier Fischer. Electrical bioimpedance cardiography: an old technology with new hopes for the future. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 28(3):755–760, 2014.
- [323] Sandeep A Kamath, Mark H Drazner, Gudaye Tasissa, Joseph G Rogers, Lynne Warner Stevenson, and Clyde W Yancy. Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: the bioimpedance cardiography (big) substudy of

the evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness (escape) trial. *American heart journal*, 158(2):217–223, 2009.

- [324] E Lorne, Y Mahjoub, M Diouf, J Slegheem, C Buchalet, P-G Guinot, S Petitot, A Kessavane, B Dehedin, and H Dupont. Accuracy of impedance cardiography for evaluating trends in cardiac output: a comparison with oesophageal doppler. *British journal of anaesthesia*, 113(4):596–602, 2014.
- [325] HH Woltjer, HJ Bogaard, HI Van der Spoel, and PMJM De Vries. The influence of weight on stroke volume determination by means of impedance cardiography in cardiac surgery patients. *Intensive care medicine*, 22(8):766–771, 1996.
- [326] Brenno Balestra, Roberto Malacrida, Luca Leonardi, Peter Suter, and Claudio Marone. Esophageal electrodes allow precise assessment of cardiac output by bioimpedance. *Critical care medicine*, 20(1):62–68, 1992.
- [327] DP Bernstein, H JM Lemmens, and JB Brodsky. Limitations of impedance cardiography. *Obesity surgery*, 15(5):659–660, 2005.
- [328] LAH Critchley, RM Calcroft, PYH Tan, J Kew, and JAJH Critchley. The effect of lung injury and excessive lung fluid, on impedance cardiac output measurements, in the critically ill. *Intensive care medicine*, 26(6):679–685, 2000.
- [329] Andrea Faini, Stefano Omboni, Marius Tifrea, Serban Bubeneck, Ovidiu Lazar, and Gianfranco Parati. Cardiac index assessment: Validation of a new non-invasive very low current thoracic bioimpedance device by thermodilution. *Blood pressure*, 23(2):102–108, 2014.
- [330] Barry H Greenberg, Denise D Hermann, Maryann F Pranulis, Lucia Lazio, and David Cloutier. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients. *Congestive Heart Failure*, 6(2):74–82, 2000.
- [331] Neil Treister, Kevin Wagner, and Paul R Jansen. Reproducibility of impedance cardiography parameters in outpatients with clinically stable co-



ronary artery disease. *American journal of hypertension*, 18(S2):44S–50S, 2005.

- [332] Paul E Verhoeve, Cynthia A Cadwell, and Segalit Tsadok. Reproducibility of noninvasive bioimpedance measurements of cardiac function. *J Card Fail*, 4(Suppl 1):53, 1998.
- [333] RP Lewis. Diagnostic value of systolic time intervals in man. *Cardiovascular clinics*, 6(3):245, 1975.
- [334] Jan H Meijer, Sanne Boesveldt, Eskeline Elbertse, and HW Berendse. Method to measure autonomic control of cardiac function using time interval parameters from impedance cardiography. *Physiological measurement*, 29(6):S383, 2008.
- [335] Arnold M Weissler, Robert G Peeler, and Walter H Roehll. Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *American heart journal*, 62(3):367–378, 1961.
- [336] Arnold M Weissler, Willard S Harris, and Clyde D Schoenfeld. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, 37(2):149–159, 1968.
- [337] Clifford L Garrard, Arnold M Weissler, and Harold T Dodge. The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation*, 42(3):455–462, 1970.
- [338] Cindy Baker, Charles J Love, Melvin L Moeschberger, David A Orsinelli, Laura Yamokoski, and Carl V Leier. Time intervals of cardiac resynchronization therapy in heart failure. *The American journal of cardiology*, 94(9):1192–1196, 2004.
- [339] H Boudoulas. Systolic time intervals. *European heart journal*, 11(suppl\_1): 93–104, 1990.
- [340] M Hamada, K Hiwada, and T Kokubu. Clinical significance of systolic time intervals in hypertensive patients. *European heart journal*, 11(suppl\_1): 105–113, 1990.

- [341] Q Li and GG Belz. Systolic time intervals in clinical pharmacology. *European journal of clinical pharmacology*, 44(5):415–421, 1993.
- [342] Kazuhiko Murata, Osamu YAMANE, Hideaki SUGA, Setsuko YAMAMOTO, Seiichiro KOGURE, Yoshimichi HoJo, and Noboru BABA. Alterations of circulatory responses to upright tilt in cardiac patients. *Japanese heart journal*, 22(4):551–560, 1981.
- [343] S Vijayalakshmi, MADAN MOHAN, DP Thombre, BHARATHI Balakumar, and N Krishnamurthy. Effect of head-up tilting on systolic time intervals in normal young volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol*, 35(4):255–259, 1991.
- [344] James J Smith, Michael Muzi, Jill A Barney, Jeff Ceschi, John Hayes, and Thomas J Ebert. Impedance-derived cardiac indices in supine and upright exercise. *Annals of Biomedical Engineering*, 17(5):507–515, 1989.
- [345] RW Stafford, WS Harris, and AM Weissler. Left ventricular systolic time intervals as indices of postural circulatory stress in man. *Circulation*, 41(3):485–492, 1970.
- [346] Gerard Cybulski, Wiktor Niewiadomski, Anna Strasz, Dorota Laskowska, and Anna Gąsiorowska. Relationships between systolic time intervals and heart rate during initial response to orthostatic manoeuvre in men of different age. *Journal of Human Kinetics*, 21:57–64, 2009.
- [347] G Cybulski, Z Miśkiewicz, J Szulc, A Torbicki, and T Pasierski. A comparison between the automatized impedance cardiography and pulsed-wave doppler echocardiography methods for measurements of stroke volume (sv) and systolic time intervals (sti). *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 44(3):251–258, 1993.
- [348] P Vijayalakshmi, Madan Mohan, and PBVPK Babu. Effect of 60° head-up tilt on systolic time intervals in hypertensive patients. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 46(1):45–50, 2002.
- [349] J Conway and P Lund-Johansen. Thermodilution method for measuring cardiac output. *European heart journal*, 11(suppl\_1):17–20, 1990.

- [350] Ruddy Richard, Evelyne Lonsdorfer-Wolf, Anne Charloux, Stéphane Dou-treleau, Martin Buchheit, Monique Oswald-Mammosser, Eliane Lampert, Bertrand Mettauier, Bernard Geny, and Jean Lonsdorfer. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *European journal of applied physiology*, 85(3-4):202–207, 2001.
- [351] DN Karakitsos, AP Patrianakos, A Paraskevopoulos, FI Parthenakis, N Tzenakis, C Fourtounas, EK Daphnis, and PE Vardas. Impedance cardiography derived cardiac output in hemodialysis patients: a study of reproducibility and comparison with echocardiography. *The International journal of artificial organs*, 29(6):564–572, 2006.
- [352] Rachna Parashar, Manish Bajpai, Manish Goyal, Shraddha Singh, Sunita Tiwari, and VS Narayan. Impedance cardiography for monitoring changes in cardiac output. 2012.
- [353] Elisabeth Bellard, Jacques-Olivier FORTRAT, Daniel Schang, Jean-Marc Dupuis, Jacques Victor, and Georges Lefthériotis. Changes in the transthoracic impedance signal predict the outcome of a 70 head-up tilt test. *Clinical Science*, 104(2):119–126, 2003.
- [354] C De Mey and D Enterling. Assessment of the hemodynamic response to single passive head up tilt by non-invasive methods in normotensive subjects. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 8(7):449–457, 1986.
- [355] Lorenz Nowak, Franz G Nowak, Sabine Janko, Uwe Dorwarth, Ellen Hoffmann, and Florian Botzenhardt. Investigation of various types of neurocardiogenic response to head-up tilting by extended hemodynamic and neurohumoral monitoring. *Pacing and clinical electrophysiology*, 30(5): 623–630, 2007.
- [356] Steve W Parry, Michael Norton, Jessie Pairman, Mary Baptist, Katharine Wilton, Pam Reeve, Katy Sutcliffe, and Julia L Newton. Impedance cardiography: a role in vasovagal syncope diagnosis? *Age and ageing*, 38(6): 718–723, 2009.

- [357] Win-Kuang Shen, Phillip A Low, Robert F Rea, Christine M Lohse, David O Hodge, and Stephen C Hammill. Distinct hemodynamic profiles in patients with vasovagal syncope: a heterogeneous population. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(6):1470–1477, 2000.
- [358] Anna Tahvanainen, Jenni Koskela, Antti Tikkakoski, Jorma Lahtela, Miia Leskinen, Mika Kähönen, Tuomo Nieminen, Tiit Kööbi, Jukka Mustonen, and Ilkka Pörsti. Analysis of cardiovascular responses to passive head-up tilt using continuous pulse wave analysis and impedance cardiography. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 69(1):128–137, 2009.
- [359] Stephen L Seliger, James de Lemos, Ian J Neeland, Robert Christenson, John Gottdiener, Mark H Drazner, Jarett Berry, John Sorkin, et al. Older adults, “malignant” left ventricular hypertrophy, and associated cardiac-specific biomarker phenotypes to identify the differential risk of new-onset reduced versus preserved ejection fraction heart failure: Chs (cardiovascular health study). *JACC: Heart Failure*, 3(6):445–455, 2015.
- [360] Kristian Wachtell, Vittorio Palmieri, Eva Gerds, Jonathan N Bella, Gerard P Aurigemma, Vasilios Papademetriou, Björn Dahlöf, Tapio Aalto, Hans Ibsen, Jens E Rokkedal, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy and systemic hypertension (the life study). *The American journal of cardiology*, 106(7):999–1005, 2010.
- [361] Michael R Zile, John S Gottdiener, Scott J Hetzel, John J McMurray, Michel Komajda, Robert McKelvie, Catalin F Baicu, Barry M Massie, and Peter E Carson. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*, pages CIRCULATIONAHA–110, 2011.
- [362] Navtej S Chahal, Tiong K Lim, Piyush Jain, John C Chambers, Jaspal S Kooner, and Roxy Senior. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *European heart journal*, 31(5):588–594, 2009.

- [363] C Cuspidi, C Sala, F Negri, G Mancia, and A Morganti. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *Journal of human hypertension*, 26(6):343, 2012.
- [364] Ervin R Fox, Jason Taylor, Herman Taylor, Hui Han, Tandaw Samdarshi, Donna Arnett, and Merle Myerson. Left ventricular geometric patterns in the jackson cohort of the atherosclerotic risk in communities (aric) study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *American heart journal*, 153(2):238–244, 2007.
- [365] Carolyn SP Lam, Véronique L Roger, Richard J Rodeheffer, Francesca Bursi, Barry A Borlaug, Steve R Ommen, David A Kass, and Margaret M Redfield. Cardiac structure and ventricular–vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from olmsted county, minnesota. *Circulation*, 115(15):1982–1990, 2007.
- [366] Hans Persson, Eva Lonn, Magnus Edner, Lawrence Baruch, Chim C Lang, John J Morton, Jan Östergren, Robert S McKelvie, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the charm echocardiographic substudy–charm-es. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(6):687–694, 2007.
- [367] R Müller-Brunotte, T Kahan, K Malmqvist, and M Edner. Blood pressure and left ventricular geometric pattern determine diastolic function in hypertensive myocardial hypertrophy. *Journal of human hypertension*, 17(12):841, 2003.
- [368] D Bonaduce, R Breglio, G Conforti, N De Luca, M Vittoria Montemurro, P Arrichiello, and M Petretta. Myocardial hypertrophy and left ventricular diastolic function in hypertensive patients: an echo doppler evaluation. *European heart journal*, 10(7):611–621, 1989.
- [369] Tadashi Aono, Iwao Kuwajima, Yasuko Suzuki, and Toshio Ozawa. Relation between left ventricular remodeling and nocturnal blood pressure in the elderly with systemic hypertension. *The American journal of cardiology*, 80(1):81–84, 1997.
- [370] C Cuspidi, G Macca, I Michev, V Fusi, B Severgnini, C Corti, S Meani, C Valerio, C Sala, F Magrini, et al. Left ventricular concentric remodelling

and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 16(6):385, 2002.

- [371] Paolo Verdecchia, Carlo Porcellati, Ivano Zampi, Giuseppe Schillaci, Camillo Gatteschi, Massimo Battistelli, Carlo Bartoccini, Claudia Borgioni, and Antonella Ciucci. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *The American journal of cardiology*, 73(4):247–252, 1994.
- [372] WB Kannel and M Higgins. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*, 8(5): S3–8, 1990.
- [373] Samuel S Gidding, Xiaoyuan Xie, Kiang Liu, Teri Manolio, John M Flack, and Julius M Gardin. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the cardia study. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(1):211–216, 1995.
- [374] Lloyd W Klein, John Ambrose, Augusto Pichard, James Holt, Richard Goblin, and Louis E Teichholz. Acute coronary hemodynamic response to cigarette smoking in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 3(4):879–886, 1984.
- [375] Hong Li, Sathanur R Srinivasan, Wei Chen, Ji-Hua Xu, Shengxu Li, and Gerald S Berenson. Vascular abnormalities in asymptomatic, healthy young adult smokers without other major cardiovascular risk factors: the bogalusa heart study. *American journal of hypertension*, 18(3):319–324, 2005.
- [376] Michael D Winniford, Kevin R Wheelan, Mark S Kremers, Valentina Ugolini, Egerton Van Den Berg, Elaine H Niggemann, Donald E Jansen, and LD Hillis. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation*, 73(4):662–667, 1986.
- [377] T Stork, H Eichstädt, M Möckel, R Bortfeldt, H Hochrein, and R Müller. Changes of diastolic function induced by cigarette smoking: an echocardi-

ographic study in patients with coronary artery disease. *Clinical cardiology*, 15(2):80–86, 1992.

- [378] Samir Alam, Shereif Rezkalla, Peter Farkas, and Zoltan G Turi. Deleterious cardiac effects of captopril during acute myocardial ischaemia in the dog. *Cardiovascular research*, 26(3):232–236, 1992.
- [379] ZS Kyriakides, DT Kremastinos, E Rentoukas, S Mavrogheni, DI Kremastinos, and P Toutouzas. Acute effects of cigarette smoking on left ventricular diastolic function. *European heart journal*, 13(6):743–748, 1992.
- [380] Barbara Lichodziejewska, Katarzyna Kurnicka, Katarzyna Grudzka, Jerzy Małysz, Michał Ciurzynski, and Danuta Liszewska-Pfejfer. Chronic and acute effects of smoking on left and right ventricular relaxation in young healthy smokers. *CHEST Journal*, 131(4):1142–1148, 2007.
- [381] Seppo Voutilainen, Markku Kupari, Mikko Hippeläinen, Kari Karppinen, Markku Ventiä, and Juhani Heikkilä. Factors influencing doppler indexes of left ventricular filling in healthy persons. *The American journal of cardiology*, 68(6):653–659, 1991.
- [382] Gérard M London. The clinical epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease: cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. In *Seminars in dialysis*, volume 16, pages 85–94. Wiley Online Library, 2003.
- [383] Yan Yang, Yan Wang, Zhong-wei Shi, Ding-liang Zhu, and Ping-jin Gao. Association of e/e' and nt-probnp with renal function in patients with essential hypertension. *PloS one*, 8(1):e54513, 2013.
- [384] Sankaridrug M Periyasamy, Jie Chen, Derek Cooney, Patricia Carter, Eiad Omran, Jiang Tian, Snigdha Priyadarshi, Alexei Bagrov, Olga Fedorova, Deepak Malhotra, et al. Effects of uremic serum on isolated cardiac myocyte calcium cycling and contractile function. *Kidney international*, 60(6):2367–2376, 2001.
- [385] Justin A Ezekowitz, Finlay A McAlister, and Paul W Armstrong. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation*, 107(2):223–225, 2003.

- [386] Mark J Sarnak, Hocine Tighiouart, Guruprasad Manjunath, Bonnie MacLeod, John Griffith, Deeb Salem, and Andrew S Levey. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(1):27–33, 2002.
- [387] Steffen Brucks, William C Little, Tania Chao, Ronald L Rideman, Bharathi Upadhy, Deborah Wesley-Farrington, and David C Sane. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *The American journal of cardiology*, 93(8):1055–1057, 2004.
- [388] Piyush M Srivastava, Merlin C Thomas, Paul Calafiore, Richard J MacIsaac, George Jerums, and Louise M Burrell. Diastolic dysfunction is associated with anaemia in patients with type ii diabetes. *Clinical science*, 110(1):109–116, 2006.
- [389] Deepu Nair, Michael G Shlipak, Brad Angeja, Haiying H Liu, Nelson B Schiller, and Mary A Whooley. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the heart and soul study. *The American journal of cardiology*, 95(3):332–336, 2005.
- [390] Leszek Gromadzinski, Beata Januszko-Giergielewicz, and Piotr Pruszczyk. Hyperuricemia is an independent predictive factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*, 24(1):47–54, 2015.
- [391] Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryoza Nagai, and Minoru Yamakado. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in japanese individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(5):1038–1044, 2005.
- [392] Jing-Chi Lin, Chun-Liang Lin, Mien-Cheng Chen, Pey-Jium Chang, Shih-Tai Chang, Chang-Min Chung, and Kuo-Li Pan. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function. *Arthritis research & therapy*, 17(1):323, 2015.